



등록특허 10-2446636



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월23일
(11) 등록번호 10-2446636
(24) 등록일자 2022년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01) *C07K 14/315* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/47 (2013.01)
A61K 38/17 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7007498
- (22) 출원일자(국제) 2014년08월28일
심사청구일자 2019년08월28일
- (85) 번역문제출일자 2016년03월22일
- (65) 공개번호 10-2016-0048121
- (43) 공개일자 2016년05월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/068282
- (87) 국제공개번호 WO 2015/028558
국제공개일자 2015년03월05일
- (30) 우선권주장
1350986-4 2013년08월28일 스웨덴(SE)
- (56) 선행기술조사문현
WO2003015819 A1
WO2007028968 A1
WO2007106585 A1

- (73) 특허권자
스웨디쉬 오르펜 바이오비트럼 에이비 (피유비엘)
스웨덴 스톡홀름 에스-112 76
- (72) 발명자
닐손, 요아킴
스웨덴 에스-182 52 단데뤼드 뇌르비달렌 5 8 티
알
노들링, 에릭
스웨덴 에스-182 35 단데뤼드 스포트스투지배겐
14아
스트룀베리, 파트릭
스웨덴 에스-191 34 솔렌투나 카날배겐 28베
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 64 항

심사관 : 김정아

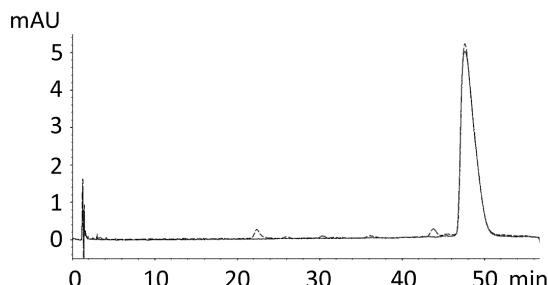
(54) 발명의 명칭 인간 보체 C5에 결합하는 안정한 폴리펩티드

(57) 요 약

본 발명은 아미노산 서열

[BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q

를 포함하며, 여기서 [BM]은 C5 결합 모티프이고; [L2]는 상호연결 루프이고; X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고; X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고; X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고; X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고; X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아니고; X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인, 인간 보체 성분 5 (C5)에 결합할 수 있는 폴리펩티드에 관한 것이다.

대 표 도 - 도5

(52) CPC특허분류

C07K 14/195 (2013.01)

C07K 14/315 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아미노산 서열

[BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[BM]은 아미노산 서열

EX₉X₁₀X₁₁A X₁₃X₁₄EIDX₁₈LPNLX₂₃X₂₄X₂₅QWX₂₈AFIX₃₂X₃₃LX₃₅

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

X₉가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;

X₁₀o I, L, M 및 V로부터 선택되고;

X₁₁o A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

X₁₃o N 및 W로부터 선택되고;

X₁₄가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

X₁₈o A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

X₂₃o N 및 T로부터 선택되고;

X₂₄가 I, L 및 V로부터 선택되고;

X₂₅가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

X₂₈o I, L 및 V로부터 선택되고;

X₃₂가 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;

X₃₃o K 및 S로부터 선택되고;

X₃₅가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 C5 결합 모티프이고;

[L2]는 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;

X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;

X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;

X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;

X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;

X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아니고;

X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드인

, 인간 보체 성분 5 (C5)에 결합할 수 있는 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서,

X_{42} 은 S이]고;

X_{43} 은 E이]고;

X_{46} 은 S이]고; 및

$X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 SES, ESS, NES 또는 SDS인 폴리펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서,

아미노산 서열

AEAKYAK-[BM]-[L2]-QS $X_{42}X_{43}$ LL X_{46} EAKKL $X_{52}X_{53}X_{54}$ QAP

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[BM], [L2], X_{42} , X_{43} , X_{46} , X_{52} , X_{53} 및 X_{54} 가 제1항에 정의된 바와 같은 폴리펩티드.

청구항 4

제2항에 있어서,

아미노산 서열

AEAKYAK-[BM]-[L2]-QS $X_{42}X_{43}$ LL X_{46} EAKKL $X_{52}X_{53}X_{54}$ QAP

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[BM], [L2], X_{42} , X_{43} , X_{46} , X_{52} , X_{53} 및 X_{54} 가 제2항에 정의된 바와 같은 폴리펩티드

청구항 5

제1항에 있어서, X_{52} 및 X_{53} 이 독립적으로 E 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드.

청구항 6

제1항에 있어서, (a) X_{52} 가 S이]고 X_{53} 이 E이거나, 또는 (b) X_{52} 가 E이]고 X_{53} 이 S인 폴리펩티드.

청구항 7

제1항에 있어서, X_{52} 가 S이]고 X_{53} 이 D인 폴리펩티드.

청구항 8

제1항에 있어서, X_{52} 가 N이]고 X_{53} 이 E인 폴리펩티드.

청구항 9

제1항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 SES인 폴리펩티드.

청구항 10

제1항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 ESS인 폴리펩티드.

청구항 11

제1항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 NES인 폴리펩티드.

청구항 12

제1항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 SDS인 폴리펩티드.

청구항 13

제3항에 있어서, X_{52} 와 X_{53} 이 독립적으로 E 및 S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 14

제3항에 있어서, (a) X_{52} 가 S이고 X_{53} 이 E이거나, (b) X_{52} 가 E이고 X_{53} 이 S인 폴리펩티드.

청구항 15

제3항에 있어서, X_{52} 가 S이고 X_{53} 이 D인 폴리펩티드.

청구항 16

제3항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 SES인 폴리펩티드.

청구항 17

제3항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 ESS인 폴리펩티드.

청구항 18

제3항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 ESS인 폴리펩티드.

청구항 19

제3항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 NES인 폴리펩티드.

청구항 20

제3항에 있어서, $X_{52}X_{53}X_{54}$ 는 SDS인 폴리펩티드.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 조건 중 적어도 하나를 충족시키는 폴리펩티드.

X_9 가 V이고,

X_{10} 이 L이고,

X_{11} 이 E이고,

X_{13} 이 W이고,

X_{14} 가 D이고,

X_{18} 이 R이고,

X_{23} 이 T이고,

X_{24} 가 I이고,

X_{25} 가 E이고,

X₂₈○] L○]고,

X₃₂가 N○]고,

X₃₃○] K○]고,

X₃₅가 D○]고,

[L2]가 DDPS○]고,

X₄₂가 S○]고,

X₄₃○] E○]고,

X₄₆○] S○]고,

X₅₄가 S○]이다.

청구항 22

제3항에 있어서, 하기 조건 중 적어도 하나를 충족시키는 폴리펩티드.

X₉가 V○]고,

X₁₀○] L○]고,

X₁₁○] E○]고,

X₁₃○] W○]고,

X₁₄가 D○]고,

X₁₈○] R○]고,

X₂₃○] T○]고,

X₂₄가 I○]고,

X₂₅가 E○]고,

X₂₈○] L○]고,

X₃₂가 N○]고,

X₃₃○] K○]고,

X₃₅가 D○]고,

[L2]가 DDPS○]고,

X₄₂가 S○]고,

X₄₃○] E○]고,

X₄₆○] S○]고,

X₅₄가 S○]이다.

청구항 23

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, [BM]○] 서열 1-248에서 위치 1-28로 이루어진 군으로부터 선택된 아

미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 24

제1항 내지 제4항에 있어서, [BM]이 서열 1에서 위치 1-28로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 25

제1항에 있어서, 서열 253, 서열 258, 서열 259, 서열 260, 서열 261, 서열 262, 서열 263, 서열 264, 서열 265, 서열 266, 서열 267, 서열 268, 서열 269, 또는 서열 270, 서열 273, 서열 274, 서열 276, 서열 277, 서열 279, 서열 280, 서열 282, 서열 283, 서열 286, 또는 서열 287로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로부터 선택된 폴리펩티드.

청구항 26

제1항에 있어서, 서열 253, 서열 258, 서열 259, 서열 260, 서열 261, 서열 262, 서열 263, 서열 264, 서열 267, 서열 268, 서열 269, 또는 서열 270으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로부터 선택된 폴리펩티드.

청구항 27

제1항에 있어서, 서열 260, 서열 265, 서열 266 또는 서열 267로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로부터 선택된 폴리펩티드.

청구항 28

제1항에 있어서, 서열 261, 서열 267, 또는 서열 268로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 29

제1항에 있어서, 서열 267로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 30

- a. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;
- b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및
- c. 임의로, 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티

를 포함하는, C5에 결합할 수 있는 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 일부민 결합 도메인이 서열 250으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 32

제30항에 있어서, 연결 모이어티를 포함하고, 여기서 상기 연결 모이어티가 아미노산 서열 KVX₆₀GS를 포함하는 웨პ티드이며, 여기서 X₆₀이 D, E 및 A로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, X₆₀이 D인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 서열 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인 화합물.

청구항 35

제32항에 있어서, $X_{60} \circlearrowleft E$ 인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, 서열 261, 서열 263, 서열 264, 서열 269 또는 서열 270으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서, 서열 261로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인 화합물.

청구항 38

제32항에 있어서, $X_{60} \circlearrowleft A$ 인 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, 서열 262로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인 화합물.

청구항 40

제30항에 있어서, 연결 모이어티가 부재하는 것인 화합물.

청구항 41

a. 아미노산 서열

$[BM]-[L2]-QSX_{42}X_{43}LLX_{46}EAKKLX_{52}X_{53}X_{54}Q$

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

$[BM]$ 은 아미노산 서열

$EX_9X_{10}X_{11}A X_{13}X_{14}EIDX_{18}LPNLX_{23}X_{24}X_{25}QWX_{28}AFIX_{32}X_{33}LX_{35}$

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

X_9 가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;

$X_{10} \circlearrowleft I, L, M$ 및 V로부터 선택되고;

$X_{11} \circlearrowleft A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T$ 및 Y로부터 선택되고;

$X_{13} \circlearrowleft N$ 및 W로부터 선택되고;

X_{14} 가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

$X_{18} \circlearrowleft A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T$ 및 Y로부터 선택되고;

$X_{23} \circlearrowleft N$ 및 T로부터 선택되고;

X_{24} 가 I, L 및 V로부터 선택되고;

X_{25} 가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

$X_{28} \circlearrowleft I, L$ 및 V로부터 선택되고;

X_{32} 가 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;

X₃₃○] K 및 S로부터 선택되고;

X₃₅가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 C5 결합 모티프이고;

[L2]는 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;

X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;

X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;

X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;

X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;

X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되고;

X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인, 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;

b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및

c. 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티

를 포함하며; 여기서 연결 모이어티는 KVEGS 또는 KVAGS를 포함하거나; 또는 상기 연결 모이어티는 부재하는 것인, C5에 결합할 수 있는 화합물.

청구항 42

a. 아미노산 서열

[BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[BM]은 아미노산 서열

EX₉X₁₀X₁₁A X₁₃X₁₄EIDX₁₈LPNLX₂₃X₂₄X₂₅QWX₂₈AFIX₃₂X₃₃LX₃₅

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

X₉가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;

X₁₀○] I, L, M 및 V로부터 선택되고;

X₁₁○] A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

X₁₃○] N 및 W로부터 선택되고;

X₁₄가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

X₁₈○] A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

X₂₃○] N 및 T로부터 선택되고;

X₂₄가 I, L 및 V로부터 선택되고;

X₂₅가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

X₂₈○] I, L 및 V로부터 선택되고;

X₃₂가 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;

X₃₃은 K 및 S로부터 선택되고;

X₃₅은 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 C5 결합 모티프이고;

[L2]는 RQPE이고;

X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;

X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;

X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;

X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;

X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되고;

X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인, 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;

b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및

c. 임의로, 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티

를 포함하는, C5에 결합할 수 있는 화합물.

청구항 43

요법에 사용하기 위한 제1항에 따른 C5 결합 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 44

C5-관련 상태의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 제1항에 따른 C5 결합 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 C5-관련 상태가 염증성 질환; 자가면역 질환; 감염성 질환; 심혈관 질환; 신경변성 장애; 이식편 손상; 안질환; 신장 질환; 폐 질환; 혈액 질환, 예컨대 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH); 알레르기성 질환 및 피부과 질환으로부터 선택된 상태인 C5 결합 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 46

제43항에 있어서, 상기 C5 결합 폴리펩티드가 정맥내로, 피하로, 흡입에 의해, 비강으로, 경구로, 유리체내로 또는 국소로 투여되는 것인, C5 결합 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 47

제1항, 제25항, 제28항, 및 제29항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 48

제47항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 49

제47항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 50

제48항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 51

제49항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 52

제1항, 제25항, 제28항, 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드의 생산, 정제, 생체내 또는 시험관내 안정화, 커플링, 또는 검출을 개선시키는 추가의 C 말단 및/또는 N 말단 아미노산을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 53

제24항에 따른 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 54

제53항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 55

제53항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 56

제54항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 57

제55항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 58

제24항에 있어서, 폴리펩티드의 생산, 정제, 생체내 또는 시험관내 안정화, 커플링, 또는 검출을 개선시키는 추가의 C 말단 및/또는 N 말단 아미노산을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 59

서열 261로 제시된 아미노산 서열로 구성된, C5에 결합할 수 있는 화합물.

청구항 60

제59항에 따른 화합물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 61

제60항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 62

제60항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 63

제61항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 64

제62항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 보체 성분 5 (C5)에 결합하는 폴리펩티드 및 이러한 폴리펩티드의 요법에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

보체 단백질 C5는 보체계의 중심 성분으로; 선천성 면역계의 주요 부분이다. 보체계는 긴밀하게 제어되는 다양한 과정에서 수많은 임무를 수행하는 복잡한 면역 감시 시스템이다. 이는 다른 유기체에 의한 감염에 대해 제1선 숙주 방어 시스템으로서 기능하고, 또한 건강한 숙주 조직을 세포 파편 및 아폽토시스성 및 괴사성 세포로부터 구별하는 기능을 한다. 또한, 이는 면역 복합체의 클리어런스, 적응 면역 반응의 조절, 조직 재생의 촉진, 혈관신생, 줄기 세포의 이동 및 중추 신경계의 발달에 관여한다 (Woodruff et al. Mol Immunol 2011, 48 (14):1631-1642); Ricklin et al. Nat Immunol 2010, 11(9):785-795). 임의의 촉발인자, 예를 들어 보체 활성화 및 조절의 정밀한 균형을 방해하는 잘못된 또는 비제한된 활성화 또는 불충분한 조절은 광범위한 조직 손상으로 이어지는 숙주 세포의 자가-공격을 비롯한 병리학적 상태로 이어질 수 있다.

[0003]

보체계는 약 30종의 단백질로 이루어진다. 보체를 개시시키는 3가지 경로; 세포 표면 상의 면역 복합체를 인식하는데 C1q를 사용하는 전형적 경로; 만노스-결합 렉틴 (MBL)이 특정 당을 인식할 때 개시되는 렉틴 경로; 및 침입 병원체 상에 존재하지 않는 특정 포유동물 세포 표면 분자에 의해 억제되는 과정인, 보체 인자 3 (C3)의 가수분해에 의해 자발적으로 개시되는 대체 경로가 존재한다. 대체 경로는 또한 보체계에 대한 증폭 루프로서 작용한다. 모든 3가지 경로는 C3의 수준에서 수렴된다. C3의 C3a 및 C3b로의 절단은 컨버타제의 형성으로 이어지고, 이는 이어서 보체 인자 5 (C5)를 C5a 및 C5b로 절단한다. C5a는 다양한 면역 세포의 매우 강력한 유인 물질인 반면에, C5b는 C6-9와 함께 올리고머화하여 (막 공격 복합체 (MAC) 또는 때때로 말단 보체 복합체 (TC C)로 공지됨) 세공을 형성한다. 보체계의 활성화는 병원체의 중화를 목적으로 하는 다수의 메카니즘으로 이어지며; 침입 박테리아와 같은 세포의 표면 상에의 MAC의 형성은 용해로 이어지고, C3 및 C4 절단 생성물 C3b 및 C4b의 침착은 옵소닌화를 도와 대식세포에 의한 병원체의 식세포작용으로 이어지고, 아나필라톡신, 예컨대 C3a 및 C5a는 단핵구 및 호중구를 활성화 부위로 유인하고, 표면 마커를 상향-조절하며, 이는 증가된 면역학적 감수성 및 시토카인의 방출로 이어진다.

[0004]

C5는 분자량이 각각 115 및 75 kDa인 2개의 디슬피드-연결된 폴리펩티드 쇄, 알파 및 베타로 구성된 190-kDa 당 단백질이다 (Tack et al. Biochem 1979, 18:1490-1497). 하빌랜드(Haviland) 등은 (J Immun 1991, 146: 362-368) 18-아미노산 리더 웨이트 및 베타 및 알파 쇄를 분리하는 4-아미노산 링커를 함유하는 1,676-아미노산 전구-분자 (서열 251)를 코딩하는 것으로 추정되는 인간 보체 전구-C5의 완전한 cDNA 서열을 구축하였다. C5는 보체 활성화의 모든 경로에 공통적이기 때문에, C5의 차단은 자극에도 불구하고 캐스케이드의 진행을 정지시킬 것이고, 그에 의해 근위 보체 캐스케이드의 면역보호 및 면역조절 기능은 무손상 상태로 두면서 말단 보체 활성화의 유해한 특성을 방지할 것이다.

[0005]

일반적으로 병원체에 대한 방어에서의 보체계의 주요 역할은 이를 제약 개입에 대한 관심 표적이 되게 한다. 이는 보체의 많은 돌연변이 또는 손상된 조절이 다양한 질환 및 상태에 관여한다는 사실에 의해 강조된다. 이는 자가면역 질환, 예컨대 면역 복합체의 침착이 전형적 경로를 촉발시키는 전신 홍반성 루푸스 (SLE)에 대한 증가된 감수성을 포함한다 (Manderson et al. Annu Rev Immunol 2004, 22:431-456). 또한, 보체 단백질 C1-C5의 돌연변이는 종종 SLE 또는 SLE 유사 증상을 야기한다. 보체계가 강력하게 관여하는 다른 자가면역 질환은 면역 복합체가 류마티스 관절염 (RA) 관절 내의 보체를 활성화시킬 수 있는 RA, 쇼그렌 증후군, 피부근염 및 다른 자가항체 유발 질환, 예컨대 길랑-바레 증후군 (GBS), 피셔 증후군 (Kaida et al. J. Neuroimmun 2010, 223:5-12), 상이한 유형의 혈관염, 전신 경화증, 항-사구체 기저막 (항-GBM) 및 항-인지질 증후군 (APS)이다 (Chen et al. J Autoimmun 2010, 34:J276-J286). 또한, 보체 억제는 치주염 (Abe et al. J Immunol 2012, 189:5442-5448), 상처 치유 (Cazender et al. Clin Dev Immunol 2012, on-line publication), 종양 성장 (Markiewski et al. Nat Immunol 2008, 9:1225-1235) 및 눈의 질환, 예컨대 포도막염 및 연령-관련 황반 변성 (AMD) (Copland et al. Clin Exp Immunol 2009, 159:303-314)과 같은 다양한 상태의 동물 모델에서 효과적인 것으로 증명되었다.

[0006]

인간 보체 C5를 표적으로 하는 항체는 예를 들어 WO 95/29697; WO 02/30985; 및 WO 2004/007553에 공지되어 있다. 에콜리주맙 (솔리리스(Soliris)TM)은 단백질 C5에 대해 지시된 인간화 모노클로날 항체이고, C5의 C5a 및 C5b로의 절단을 방지한다. 에콜리주맙은 혈관내 용혈성 빈혈, 혈전성 향증 및 골수 부전을 특징으로 하는 희귀하고 때때로 생명을 위협하는 혈액 질환인 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)를 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌고, 이러한 적응증에 대해 승인받았다. 에콜리주맙은 또한 혈전성 미세혈관병증 (TMA)으로 나타나는 과다활성화를 유발하여 생명유지 기관, 예컨대 신장, 심장 및 뇌에 대한 지속적인 손상 위험을 초래하는, 대체 보체 경로의 제어 상실에 의해 유발되는 희귀하지만 생명을 위협하는 질환인 비정형 용혈성 증후군 (aHUS)의 치료

에 대해 최근에 FDA에 의해 승인받았다. aHUS에서, 간이 제어 단백질 (가장 종종 보체 인자 H 또는 대체 경로의 다른 단백질)의 돌연변이된 형태를 계속 생산하기 때문에 손상된 기관의 이식은 환자를 단지 일시적으로 돋는다. 일과성 급성 병리생리상태를 갖는 관련 질환은 시가(Shiga) 독소 양성 이. 콜라이(*E. coli*)의 감염에 의해 유발되는 HUS (STEC-HUS)로, 이러한 상태에 대해서도 효능을 시사하는 유망한 임상 데이터가 존재한다 (Lapeyraque et al., N Engl J Med 2011, 364:2561-2563). 마지막으로, C5 차단 항체 에콜리주맙은 매우 불일치하는 신장의 수용자에서 항체 매개 거부 (AMR)를 방지하고 (Stegall, M. D. et al. Am J Transplant 2011, 11:2405-2413), 자가면역 신경병증, 예컨대 시신경척수염 및 중증 근무력증을 치료하는데 (Pittock et al. Lancet Neurol 2013, 12:554-562; Howard et al. Muscle Nerve 2013, 48:76-84) 효과적인 것으로 증명되었다.

[0007] 전장 항체 외의, C5를 표적으로 하는 단일-쇄 가변 단편 (scFV), 미니바디 및 앱타머가 문헌에 기재되어 있다. 이를 C5 억제제는 C5 분자 상의 상이한 부위 (에피토프)에 결합할 수 있고, 상이한 작용 방식을 가질 수 있다. 예를 들어, 에콜리주맙은 컨버타제 절단 부위와 약간 떨어진 거리에서 C5와 상호작용하는 반면에, 미니바디 무보디나(Mubodina)®는 절단 부위의 C5와 상호작용한다. 연진드기 오르니토도로스 모우바타(Ornithodoros moubata)로부터의 C5 억제 단백질 오르니토도로스 모우바타 보체 억제제 (OmCI, Nunn, M. A. et al. J Immunol 2005, 174:2084-2091)는 컨버타제 절단 부위에 근접한 CUB-C5d-MG8 슈퍼도메인의 원위 말단에 결합하는 것으로 가정되었다 (Fredslund et al. Nat Immunol 2008, 9 (7):753-760). C5의 절단을 억제하는 상기 언급된 3종의 단백질과 대조적으로, 모노클로날 항체 TNX-558은 C5의 절단을 억제하지 않으면서 무손상 C5 및 방출된 C5a 둘 다에 존재하는 C5a 에피토프에 결합한다. (Fung et al. Clin Exp Immunol 2003, 133 (2):160-169).

[0008] C5 결합 모티프를 포함하는 C5 결합 폴리펩티드는 WO 2013/126006으로서 공개된 국제 특허 출원 번호 PCT/SE2013/050139에 개시되어 있다. 특히, WO 2013/126006은 아미노산 서열

[0009] EX₂X₃X₄A X₆X₇EID X₁₁LPNL X₁₆X₁₇X₁₈QW X₂₁AFIX₂₅ X₂₆LX₂₈D

[0010]로 이루어지고, 여기서 서로 독립적으로

[0011] X₂는 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;

[0012] X₃은 I, L, M 및 V로부터 선택되고;

[0013] X₄는 A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

[0014] X₆은 N 및 W로부터 선택되고;

[0015] X₇은 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0016] X₁₁은 A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

[0017] X₁₆은 N 및 T로부터 선택되고;

[0018] X₁₇은 I, L 및 V로부터 선택되고;

[0019] X₁₈은 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0020] X₂₁은 I, L 및 V로부터 선택되고;

[0021] X₂₅은 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;

[0022] X₂₆은 K 및 S로부터 선택되고;

[0023] X₂₈은 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 C5 결합 모티프, BM을 개시한다.

[0024] WO 2013/126006에서 이전에 개시된 특정 C5 결합 모티프의 예는 본 특허 출원에서 서열 1-248로 제시된다.

[0025] WO 2013/126006으로부터, 추가의 웹티드 또는 폴리펩티드가 C5 결합 폴리펩티드의 안정화를 개선시킬 수 있는 것으로 공지되어 있다. 이러한 폴리펩티드의 한 예는 본 명세서에서 서열 250으로 제시된 알부민 결합 도메인 (ABD)이다. 적합한 알부민 결합 도메인의 다른 예는 WO 2009/016043 및 WO 2012/004384에 개시되어 있다. ABD-연장 폴리펩티드는 생체내에서 혈청 알부민에 결합하고, 폴리펩티드 자체의 순 반감기를 증가시키는 그의

보다 긴 반감기로부터 이익을 얻는다 (예를 들어, WO 91/01743 참조).

발명의 내용

[0026] 대등한 C5 차단 활성을 갖는 작용제의 계속적인 제공은 관련 기술분야에서 실질적인 관심사로 남아있다. 특히, 말단 보체 캐스케이드 뿐만 아니라 염증유발 분자 C5a의 형성을 방지하는 분자에 대한 필요가 계속 존재한다. 또한, 질환의 치료에서 이러한 분자의 용도를 제공하는 것이 큰 관심 대상이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 SDS-PAGE 젤을 도시하며, 여기서 밴드는 (0) 안정성 시험 전; 및 (2w) 안정성 시험 2주 후의 C5 결합 화합물 PSI0242 (서열 249)를 나타낸다.

도 2는 안정성 시험 전 (실선) 및 안정성 시험 2주 후 (점선) PSI0242 (서열 249)의 역상 HPLC로부터의 크로마토그램이다.

도 3은 SDS-PAGE 젤을 도시하며, 여기서 제1 레인은 씨블루(SeeBlue) 2P 크기 마커를 함유하고, 밴드는 (0) 최초 샘플; 및 (2w) 안정성 시험 2주 후 샘플을 나타낸다. 도 3A: 서열 249; 도 3B: 서열 261; 도 3C: 서열 262; 도 3D: 서열 264.

도 4는 안정성 시험 전 (실선) 및 안정성 시험 2주 후 (점선) C5 결합 화합물 (서열 253)의 역상 HPLC로부터의 크로마토그램이다.

도 5는 안정성 시험 전 (실선) 및 안정성 시험 2주 후 (점선) C5 결합 화합물 (서열 264)의 역상 HPLC로부터의 크로마토그램이다.

도 6a-d는 (0) 안정성 시험 전 및 (2w) 2주 후의 원래 및 변형 폴리펩티드 변이체를 비교한 SDS-PAGE 젤 영상을 보여준다. 분자 크기 마커 (M_w)는 노벡스(Novex)® 선명한 사전염색된 단백질 표준물 (216, 160, 110, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 3.5 kDa)이다. 도 6a는 HER2 결합 폴리펩티드의 젤을 보여주며, 여기서 레인은 레인 1: M_w , 레인 2: (0) Z02891 (서열 272), 레인 3: (2w) Z02891 (서열 272), 레인 4: M_w , 레인 5: (0) Z17341 (서열 273), 레인 6: (2w) Z17341 (서열 273), 레인 7: (0) Z17342 (서열 274), 레인 8: (2w) Z17342 (서열 274)를 보여준다. 도 6b는 PDGF-R β 결합 폴리펩티드의 젤이며, 여기서 레인은: 레인 1: M_w , 레인 2: (0) Z15805 (서열 275), 레인 3: (2w) Z15805 (서열 275), 레인 4: M_w , 레인 5: (0) Z17343 (서열 276), 레인 6: (2w) Z17343 (서열 276), 레인 7: (0) Z17344 (서열 277), 레인 8: (2w) Z17344 (서열 277)를 보여준다. 도 6c는 FcRn 결합 폴리펩티드의 젤을 보여주며, 여기서 레인은: 레인 1: (0) Z10103 (서열 278), 레인 2: (2w) Z10103 (서열 278), 레인 3: M_w , 레인 4: (0) Z17347 (서열 279), 레인 5: (2w) Z17347 (서열 279), 레인 6: (0) Z17348 (서열 280), 레인 7: (2w) Z17348 (서열 280)을 보여준다. 도 6c에서 관찰되는 대각선 밴드는 동일한 용기 내에서 염색된 제2 젤로부터의 흔적에 의해 생성된 부산물이다. 도 6d는 CAIX 결합 폴리펩티드의 젤이며, 여기서 레인은 레인 1: M_w , 레인 2: (0) Z09782 (서열 281), 레인 3: (2w) Z09782 (서열 281), 레인 4: M_w , 레인 5: (0) Z17351 (서열 282), 레인 6: (2w) Z17351 (서열 282), 레인 7: (0) Z17352 (서열 283), 레인 8: (2w) Z17352 (서열 283); 레인 9: (0) Z17355 (서열 284), 레인 10: (2w) Z17355 (서열 284), 레인 11: (0) Z17357 (서열 285), 레인 12: (2w) Z17357 (서열 285), 레인 13: (0) Z17359 (서열 286), 레인 14: (2w) Z17359 (서열 286), 레인 15: (0) Z17360 (서열 287), 레인 16: (2w) Z17360 (서열 287)을 보여준다.

도 7은

- C5 결합 모티프의 예 (서열 1-248);
- PSI0242로 명명된 C5 결합 화합물 (서열 249);
- 일부민 결합 도메인 (서열 250);
- 인간 C5의 스위스-프롯 엔트리 P01031 (서열 251), 여기서 α -쇄는 아미노산 잔기 678-1676에 상응하고, β -쇄는 아미노산 잔기 19-673에 상응함;
- 변형된 C5 결합 폴리펩티드의 예 (서열 260, 265-267);
- 변형된 C5 결합 화합물의 예 (서열 252-259, 261-264, 268-270);
- 다른 표적 분자에 대해 결합 친화도를 갖는 폴리펩티드 변이체의 예 (서열 272, 275, 278, 281);

- 다른 표적에 대해 결합 친화도를 갖는 안정성 개선된 폴리펩티드 변이체의 예 (서열 273-274, 276-277, 279-280, 282-287)
의 아미노산 서열을 보여주는 표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 놀랍게도, 특정 위치에서 아미노산 서열이 변형된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물이 이전에 공지된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물과 비교할 경우에 개선된 안정성을 갖는다는 것을 발견하였다.
- [0029] 따라서, 본 발명은
- [0030] (a) 아미노산 서열
- [0031] [BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q
- [0032] 를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로
- [0033] [BM]은 C5 결합 모티프이고;
- [0034] [L2]는 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;
- [0035] X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;
- [0036] X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;
- [0037] X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;
- [0038] X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;
- [0039] X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아니고;
- [0040] X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및
- [0041] (b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 89% 아미노산 서열 동일성을 가지며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아닌 폴리펩티드
- [0042]로부터 선택된, 인간 보체 성분 5 (C5)에 결합할 수 있는 폴리펩티드를 제공한다.
- [0043] 본 발명자들은 놀랍게도, WO 2013/126006에 기재된 바와 같은 C5 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열의 특정 위치(들)에서의 아미노산 잔기(들)의 변형 또는 치환이 생물학적 활성을 예컨대 인간 보체 성분 5 (C5)에 대한 결합 친화도 및 보체 경로 기능의 억제는 본질적으로 유지시키면서, C5 결합 폴리펩티드의 안정성을 개선시킨다는 것을 발견하였다. 따라서, 변형된 C5 결합 폴리펩티드의 생물학적 활성을 공지된 C5 결합 폴리펩티드의 생물학적 활성과 대등하다. 본 발명의 C5 결합 폴리펩티드의 안정성 시험은 X₅₂에서 N으로부터 E 또는 S로의, 또는 X₅₃에서 D로부터 E 또는 S로의 치환이 안정성을 개선시킨다는 것을 입증하였다. 또한, [L2]에서의 특정 아미노산 치환이 독립적으로 안정성을 촉진시킬 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0044] 본 명세서에 사용된 용어 "C5 결합" 및 "C5에 대한 결합 친화도"는, 예를 들어 예컨대 비아코어(Biacore) 기기 (지이 헬스케어(GE Healthcare))에서 표면 플라즈몬 공명 기술의 사용에 의해 시험될 수 있는 폴리펩티드의 특성을 지칭한다. C5 결합 친화도는 예를 들어 C5를 비아코어 기기의 센서 칩 상에 고정시키고, 시험할 폴리펩티드를 함유하는 샘플을 칩 위로 통과시키는 실험에서 시험될 수 있다. 대안적으로, 시험할 폴리펩티드를 기기의 센서 칩 상에 고정시키고, C5 또는 그의 단편을 함유하는 샘플을 칩 위로 통과시킨다. 이어서 통상의 기술자는 이러한 실험에 의해 수득된 결과를 해석하여 C5에 대한 폴리펩티드의 결합의 적어도 정성적인 측정치를 확립할 수 있다. 예를 들어 상호작용에 대한 겉보기 형형 해리 상수 K_D를 결정하기 위해 정량적인 측정치를 원하는 경우에, 표면 플라즈몬 공명 방법을 또한 사용할 수 있다. 결합 값은 예를 들어 비아코어 2000 기기 (지이 헬스케어)에서 규정될 수 있다. C5는 측정 센서 칩 상에 고정되고, 친화도를 결정하고자 하는 폴리펩티드 샘플은 연속 희석에 의해 준비되고 칩 위로 주입된다. 이어서 K_D 값은 예를 들어 기기 제조업체에 의해 제공된 비아이밸루에이션 소프트웨어의 1:1 랭듀어 결합 모델을 사용한 결과로부터 계산될 수 있다. K_D 결정에 사용된 C5 또

는 그의 단편은 예를 들어 서열 251에 의해 나타내어지는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. C5 결합 친화도가 어떻게 시험될 수 있는지의 예가 본원에서 주어지며, 실시예 3 및 5를 참조한다.

[0045] 본 발명의 바람직한 형태에서, 상기 폴리펩티드는

(a) 아미노산 서열

AEAKYAK-[BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄QAP

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[BM], [L2], X₄₂, X₄₃, X₄₆, X₅₂, X₅₃ 및 X₅₄가 상기 정의된 바와 같은 폴리펩티드; 및

(b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 가지며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아닌 폴리펩티드

로부터 선택된다.

[0052] 이전에 WO 2013/126006에 개시된 바와 같이, 본 발명에 따른 C5 결합 폴리펩티드는 3-나선 다발 단백질 도메인의 부분을 형성할 수 있다. 상기 C5 결합 모티프 [BM]은 본질적으로 상기 3-나선 다발 내에 상호연결 루프를 갖는 2개의 알파 나선 부분을 형성할 수 있다. 본원에서 [L2]로 지칭되는 제2 상호연결 루프는 C5 결합 모티프를 "백본"으로 지칭되는 제3 알파 나선에 연결시킨다.

[0053] 한 실시양태에서, C5 결합 모티프 [BM]은 본질적으로 WO 2013/126006에 개시된 바와 같다. 그러나, 본 발명에 따른 C5 결합 모티프는 바람직하게는 29개보다는 28개의 아미노산으로 이루어지고, 또한 추가의 아미노산 치환을 보유할 수 있다.

[0054] 따라서 한 실시양태에서, 상기 [BM]은 WO 2013/126006에 개시된 바와 같은 [BM]과 비교할 경우에, 예를 들어 위치 17에서 적어도 하나의 추가의 아미노산 치환을 보유한다. 따라서, 상기 [BM]은 하기:

(a) 아미노산 서열

EX₉X₁₀X₁₁A X₁₃X₁₄EIDX₁₇X₁₈LPNLX₂₃X₂₄X₂₅QWX₂₈AFIX₃₂X₃₃LX₃₅

를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[0058] X₉가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;

[0059] X₁₀○ I, L, M 및 V로부터 선택되고;

[0060] X₁₁○ A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

[0061] X₁₃○ N 및 W로부터 선택되고;

[0062] X₁₄가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0063] X₁₇○ D 및 E로부터 선택되고;

[0064] X₁₈○ A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

[0065] X₂₃○ N 및 T로부터 선택되고;

[0066] X₂₄가 I, L 및 V로부터 선택되고;

[0067] X₂₅가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0068] X₂₈○ I, L 및 V로부터 선택되고;

[0069] X₃₂가 A, D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;

[0070] X₃₃○ K 및 S로부터 선택되고;

- [0071] X_{35} 가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및
- [0072] (b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드
- [0073]로부터 선택된 폴리펩티드이다.
- [0074] 바람직한 실시양태에서, C5 결합 모티프 [BM]은 본질적으로 WO 2013/126006에 개시된 바와 같다. 상기 [BM]은 따라서
- [0075] (a) 아미노산 서열
- [0076] $EX_9X_{10}X_{11}A\ X_{13}X_{14}EIDX_{18}LPNLX_{23}X_{24}X_{25}QWX_{28}AFIX_{32}X_{33}LX_{35}$
- [0077] 를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로
- [0078] X_9 가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;
- [0079] $X_{10}\circ$ I, L, M 및 V로부터 선택되고;
- [0080] $X_{11}\circ$ A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0081] $X_{13}\circ$ N 및 W로부터 선택되고;
- [0082] X_{14} 가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0083] $X_{18}\circ$ A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0084] $X_{23}\circ$ N 및 T로부터 선택되고;
- [0085] X_{24} 가 I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0086] X_{25} 가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0087] $X_{28}\circ$ I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0088] X_{32} 가 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;
- [0089] $X_{33}\circ$ K 및 S로부터 선택되고;
- [0090] X_{35} 가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및
- [0091] (b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드
- [0092]로부터 선택된 폴리펩티드이다.
- [0093] 추가의 바람직한 측면에서, [BM]은 서열 1-248에서 위치 1-28로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그것으로 이루어진다. 보다 바람직하게는, [BM]은 서열 1에서 위치 1-28로 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그것으로 이루어진다.
- [0094] 추가 측면에서, 본 발명에 따른 C5 결합 폴리펩티드는
- [0095] (a) 아미노산 서열
- [0096] $AEAKYAKE_9X_{10}X_{11}AX_{13}X_{14}EIX_{17}X_{18}LPNLX_{23}X_{24}X_{25}QWX_{28}AFIX_{32}X_{33}LX_{35}-[L2]-QSX_{42}X_{43}LLX_{46}EAKKLX_{52}X_{53}X_{54}QAP$
- [0097] 를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로
- [0098] X_9 가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;
- [0099] $X_{10}\circ$ I, L, M 및 V로부터 선택되고;
- [0100] $X_{11}\circ$ A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

- [0101] X₁₃ o] N 및 W로부터 선택되고;
- [0102] X₁₄가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0103] X₁₇ o] D 및 E로부터 선택되고;
- [0104] X₁₈ o] A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0105] X₂₃ o] N 및 T로부터 선택되고;
- [0106] X₂₄가 I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0107] X₂₅가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0108] X₂₈ o] I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0109] X₃₂가 A, D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;
- [0110] X₃₃ o] K 및 S로부터 선택되고;
- [0111] X₃₅가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0112] [L2]가 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;
- [0113] X₄₂가 A 및 S로부터 선택되고;
- [0114] X₄₃ o] N 및 E로부터 선택되고;
- [0115] X₄₆ o] A, S 및 C로부터 선택되고;
- [0116] X₅₂가 E, N 및 S로부터 선택되고;
- [0117] X₅₃ o] D, E 및 S로부터 선택되며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아니고;
- [0118] X₅₄가 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및
- [0119] (b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 가지며, 단 X₅₂가 N인 경우에 X₅₃은 D가 아닌 폴리펩티드
- [0120]로부터 선택된다.
- [0121] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 C5 결합 폴리펩티드는
- [0122] (a) 아미노산 서열
- [0123] AEAKYAKEX₉X₁₀X₁₁AX₁₃X₁₄EIDX₁₈LPNLX₂₃X₂₄X₂₅QWX₂₈AFIX₃₂X₃₃LX₃₅-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄QAP
- [0124]를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로
- [0125] X₉가 H, Q, S, T 및 V로부터 선택되고;
- [0126] X₁₀ o] I, L, M 및 V로부터 선택되고;
- [0127] X₁₁ o] A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0128] X₁₃ o] N 및 W로부터 선택되고;
- [0129] X₁₄가 A, D, E, H, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0130] X₁₈ o] A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T 및 Y로부터 선택되고;

- [0131] X_{23} 및 T로부터 선택되고;
- [0132] X_{24} 가 I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0133] X_{25} 가 A, D, E, H, K, N, Q, R, S 및 T로부터 선택되고;
- [0134] X_{28} I, L 및 V로부터 선택되고;
- [0135] X_{32} 가 D, E, G, H, N, S 및 T로부터 선택되고;
- [0136] X_{33} K 및 S로부터 선택되고;
- [0137] X_{35} 가 A, D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되고;
- [0138] [L2]가 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;
- [0139] X_{42} 가 A 및 S로부터 선택되고;
- [0140] X_{43} N 및 E로부터 선택되고;
- [0141] X_{46} A, S 및 C로부터 선택되고;
- [0142] X_{52} 가 E, N 및 S로부터 선택되고;
- [0143] X_{53} D, E 및 S로부터 선택되며, 단 X_{52} 가 N인 경우에 X_{53} 은 D가 아니고;
- [0144] X_{54} 가 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및
- [0145] (b) (a)의 폴리펩티드와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 가지며, 단 X_{52} 가 N인 경우에 X_{53} 은 D가 아닌 폴리펩티드
- [0146]로부터 선택된다.
- [0147] 본 발명의 바람직한 형태에서, 하기 18개, 임의로 19개 중 적어도 하나의 조건이 충족된다:
- [0148] X_9 는 V이고,
- [0149] X_{10} 은 L이고,
- [0150] X_{11} 은 E이고,
- [0151] X_{13} 은 W이고,
- [0152] X_{14} 는 D이고,
- [0153] 임의로 X_{17} 은 D이고,
- [0154] X_{18} 은 R이고,
- [0155] X_{23} 은 T이고,
- [0156] X_{24} 는 I이고,
- [0157] X_{25} 는 E이고,
- [0158] X_{28} 은 L이고,
- [0159] X_{32} 는 N이고,
- [0160] X_{33} 은 K이고,

- [0161] X_{35} 는 D이고,
- [0162] [L2]는 DDPS이고,
- [0163] X_{42} 는 S이고,
- [0164] X_{43} 은 E이고,
- [0165] X_{46} 은 S이고,
- [0166] X_{54} 는 S이다.
- [0167] 보다 바람직하게는, 상기 조건 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18개 또는 19개가 총족된다.
- [0168] 한 실시양태에서, X_{52} 및 X_{53} 은 독립적으로 E 및 S로부터 선택된다. 바람직하게는, (a) X_{52} 는 S이고 X_{53} 은 E이거나, 또는 (b) X_{52} 는 E이고 X_{53} 은 S이다.
- [0169] 한 실시양태에서, X_{52} 는 S이고 X_{53} 은 D이다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, X_{52} 는 N이고 X_{53} 은 E이다.
- [0171] 추가 측면에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드는 서열 260, 서열 265, 서열 266, 또는 서열 267로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0172] 추가 측면에서,
- a. 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;
 - b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및
 - c. 임의로, 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티
- [0173] 를 포함하는, C5에 결합할 수 있는 화합물이 제공된다.
- [0174] 바람직하게는, 상기 일부민 결합 도메인은 서열 250으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0175] 바람직하게는, 상기 연결 모이어티는 아미노산 서열 KVX₆₀GS를 포함하며, 여기서 X_{60} 이 D, E 및 A로부터 선택된 것인 펩티드이다. X_{60} 이 D인 경우에, 바람직한 화합물은 서열 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그것으로 이루어진다. X_{60} 이 E인 경우에, 바람직한 화합물은 서열 261, 서열 263, 서열 264, 서열 269 또는 서열 270으로 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그것으로 이루어진다. X_{60} 이 A인 경우에, 바람직한 화합물은 서열 262로 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그것으로 이루어진다. C5 결합 화합물의 상기 열거된 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기 1-57은 C5 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열을 나타내고, 잔기 58-62는 링커의 아미노산 서열을 나타내고, 잔기 63-108은 일부민 결합 도메인의 아미노산 서열을 나타낸다.
- [0176] 한 실시양태에서, 연결 모이어티는 부재한다.
- [0177] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명에 따른 바람직한 C5 결합 폴리펩티드는 X_{52} 및 X_{53} 이 독립적으로 E 및 S로부터 선택된 것을 포함한다. 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물은 PSI0242 (서열 249)로부터 유래될 수 있지만, 위치 52, 53 및 60 중 적어도 하나에서 변형을 갖는다. 예를 들어, 도 7 및 서열 목록에서 제시된 바와 같이, PSI0378 (서열 261)로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 N52S, D53E 및 D60E를 보유하고; PSI0379 (서열 262)로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 N52S, D53E 및 D60A를 보유하고; PSI0381 (서열 263)로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 N52E, D53S 및 D60E를 보유하고; PSI0383 (서열 264)로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 N52S, D53E 및 D60E를 보유한다. 추가로, 서열 264는 또한 루프 [L2]에서의 치환, 즉 D36R, D37Q 및 S39E를 보유한다. 또한, PSI0403 (서열 269)으로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 D53E 및 D60E를 보유하고, PSI0404 (서열 270)로 명명되는 바람직한 화합물은 아미노산 치환 N52S 및 D60E를 보유한다.

[0181] 상기 설명된 바와 같이, 본 발명자들은 놀랍게도 WO 2013/126006에 기재된 바와 같은 C5 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열의 특정 위치에서의 아미노산 치환이 안정성을 개선시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 치환은 생물학적 활성, 예컨대 C5 결합 능력 및 시험관내 용혈 억제를 유지시키면서 C5 결합 화합물의 안정성을 개선시킨다. 본 발명의 C5 결합 화합물의 안정성 시험은 예를 들어 각각의 N52S (X_{52}) 및 D53E (X_{53}) (서열 253) 가 개별적으로, 뿐만 아니라 D60 (X_{60})의 제거 (서열 259, 연결 모이어티가 결여됨)가 안정성을 개선시킴을 입증 한다. 치환 N52S, D53E 및 D60E 또는 D60A의 조합은 안정성을 추가로 개선시킨다 (서열 261 및 서열 262). 각각의 조합된 치환, N52S 및 D60E (서열 270) 및 D53E 및 D60E (서열 269)는 안정성을 개선시키는 것으로 유사하게 발견되었다. 이는 각각의 열거된 아미노산 치환이 폴리펩티드의 안정성을 개선시키는데 관여하고, 따라서 각각의 이들 치환이 이전에 공지된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물과 비교하여 추가로 안정화된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물을 제공할 것임을 나타낸다.

[0182] 그러나, 통상의 기술자는 위치 52, 53 및 60 중 적어도 하나에서 및/또는 루프 [L2]에서 변형을 갖지만, 또한 치환, 적은 결실, 삽입 또는 역전과 같은 추가의 변형을 보유하고, 그럼에도 불구하고 개시된 생물학적 활성 및 개선된 안정성을 실질적으로 갖는 폴리펩티드 및/또는 화합물을 확인할 수 있을 것이다. 추가로, 본 발명에 따른 C5 결합 폴리펩티드 및/또는 화합물은 폴리펩티드의 생산, 정제, 생체내 또는 시험관내 안정화, 커플링 또는 검출을 개선시키는 추가의 C 말단 및/또는 N 말단 아미노산을 포함할 수 있다.

[0183] 본 발명의 추가 측면에서,

[0184] a. 하기:

[0185] a-1. 아미노산 서열

[0186] [BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q

[0187] 를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[0188] [BM]은 C5 결합 모티프이고;

[0189] [L2]는 DDPS 및 RQPE로부터 선택되고;

[0190] X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;

[0191] X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;

[0192] X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;

[0193] X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;

[0194] X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되고;

[0195] X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및

[0196] a-2. a-1의 폴리펩티드와 적어도 89% 아미노산 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드

[0197]로부터 선택된, 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;

[0198] b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및

[0199] c. 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티

[0200] 를 포함하며; 여기서 연결 모이어티는 KVEGS 또는 KVAGS를 포함하거나, 또는 그것으로 이루어지거나; 또는 상기 연결 모이어티는 부재하는 것인, C5에 결합할 수 있는 화합물이 제공된다.

[0201] 단독으로 서열 249의 위치 60에서의 D60의 제거 또는 아미노산 치환은 이전에 공지된 C5 결합 화합물과 비교하여 본 발명의 C5 결합 화합물의 안정성을 개선시킨다는 것을 발견하였다. 바람직하게는, 연결 모이어티는 KVEGS ($X_{60}=E$)인 한편, $X_{52}X_{53}$ 은 ND일 수 있고, 이러한 연결 모이어티를 보유하는 바람직한 화합물의 예는 PSI0410 (서열 268)이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, D60 및 전체 연결 모이어티는 부재하고, 이러한 화

합물의 예는 PSI0369 (서열 259)로 명명된 바람직한 화합물이다.

[0202] 상기 측면의 실시양태에서, [BM] 및 일부민 결합 도메인은 상기 관련 측면에서 정의된 바와 같다. 바람직하게는, [L2]는 DDPS이다.

[0203] 추가 측면에서,

[0204] a. 하기:

[0205] a-1. 아미노산 서열

[0206] [BM]-[L2]-QSX₄₂X₄₃LLX₄₆EAKKLX₅₂X₅₃X₅₄Q

[0207] 를 포함하며, 여기서 서로 독립적으로

[0208] [BM]은 C5 결합 모티프이고;

[0209] [L2]는 RQPE이고;

[0210] X₄₂는 A 및 S로부터 선택되고;

[0211] X₄₃은 N 및 E로부터 선택되고;

[0212] X₄₆은 A, S 및 C로부터 선택되고;

[0213] X₅₂는 E, N 및 S로부터 선택되고;

[0214] X₅₃은 D, E 및 S로부터 선택되고;

[0215] X₅₄는 A 및 S로부터 선택된 것인 폴리펩티드; 및

[0216] a-2. a-1의 폴리펩티드와 적어도 89% 아미노산 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드

[0217]로부터 선택된, 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드;

[0218] b. 스트렙토코쿠스 단백질 G의 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체; 및

[0219] c. 임의로, 상기 적어도 하나의 일부민 결합 도메인 또는 그의 유도체를 상기 적어도 하나의 C5 결합 폴리펩티드의 C 또는 N 말단에 연결시키기 위한 적어도 하나의 연결 모이어티

[0220] 를 포함하는, C5에 결합할 수 있는 화합물이 제공된다.

[0221] 루프 [L2]에서의 특정 아미노산 치환은 이전에 공지된 C5 결합 화합물과 비교하여 본 발명의 C5 결합 화합물 (예를 들어, 서열 252)의 안정성을 개선시킨다는 것을 발견하였다. 상기 측면의 실시양태에서, 상기 [BM] 및 일부민 결합 도메인은 개별적으로 상기 관련 측면에서 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 상기 연결 모이어티는 아미노산 서열 KVX₆₀GS를 포함하며 여기서 X₆₀이 D, E 및 A로부터 선택된 것인 펩티드이다.

[0222] 본 발명은 본 발명에 따른 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 추가로, 본 발명에 따른 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 예컨대 발현 벡터가 본 발명에 포함된다. 또한, 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포가 포함된다.

[0223] 요법에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물이 본 발명에 포함된다. 특히, 본 발명에 따른 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물은 C5-관련 상태, 예컨대 염증성 질환; 자가면역 질환; 감염성 질환; 심혈관 질환; 신경변성 장애; 이식편 손상; 안질환; 신장 질환; 폐 질환; 혈액 질환, 예컨대 발작성 약간 혈색소뇨 (PNH); 알레르기성 질환 및 피부과 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 유용하다.

[0224] 치료 및/또는 예방 방법에서, 상기 C5 결합 폴리펩티드 또는 화합물은 바람직하게는 정맥내로, 피하로, 흡입에 의해, 비강으로, 경구로, 유리체내로 또는 극소로 투여될 수 있다.

[0225] 실시예

[0226] 실시예 1: 공지된 C5 억제제의 안정성 시험

[0227] PSI0242 (서열 249)로 명명된 C5 결합 화합물을 25 mM NaP /125 mM NaCl pH 7.0 중에서 제제화하고, 37°C에서

2주 동안 가속 안정성 연구를 수행하였다. 안정성은 안정성 시험 후 SDS-PAGE 및 역상 HPLC (RPC)에 의한 새로운 변이체의 출현에 의해 측정하였다. 둘 다의 분석에서, 최초 샘플 및 안정성 연구를 수행한 샘플을 나란히 구동시켰다. SDS-PAGE의 경우에, 7.5 μg 단백질을 각각의 웰에 로딩시켰다. RPC는 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 이루어진 이동상 A를 사용하고, 0.1% TFA / 45% MeOH / 45% 이소프로필아민 (IPA) / 10% 물로 이루어진 이동상 B를 사용하여 애질런트(Agilent) 1100 HPLC 상에 구동시켰다.

- [0228] 결과는 인큐베이션 동안 새로운 형태의 단백질이 형성되었음을 보여주었고, 이들 새로운 형태는 SDS-PAGE에서 밴드로서 (도 1) 및 역상 HPLC (RPC) 크로마토그램에서 새로운 피크로서 (도 2) 가시화되었다. 도 2에서, 2주 인큐베이션 후의 주요 피크는 원래 단백질 샘플의 57%에 상응하였다.
- [0229] 서열 249에서 위치 1-60은, 이전에 WO 2013/126006에서 서열 753으로서 개시된, 폴리펩티드 Z06175a에 상응한다. PSI0242 (서열 249)는 본질적으로 WO 2013/126006에 개시된 바와 같이 생산하였다.
- [0230] 실시예 2: 변형된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물의 안정성
- [0231] 변형된 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물을 본질적으로 WO 2013/126006에 기재된 바와 같이 합성하고 정제하였다.
- [0232] 간략하게, C5 결합 Z 변이체를 코딩하는 DNA를 이. 콜라이 코돈 최적화하고, 진아트, 게임베하(GeneArt, GmbH)에 의해 합성하였다. C5 결합 Z 변이체를 나타내는 합성 유전자를 이. 콜라이에 서브클로닝하여 발현시켰다.
- [0233] 세포내 발현된 Z 변이체를 통상의 크로마토그래피 방법을 사용하여 정제하였다. 균질화 및 정화는 초음파처리에 이어 원심분리 및 여과에 의해 수행하였다. 음이온 교환 크로마토그래피를 포함 단계로서 사용하였다. 추가 정제는 소수성 상호작용 크로마토그래피에 의해 수행하였다. 정제는 산성 조건 (pH 5.5) 하에 실시하였다. 폴리싱 및 완충제 교환은 크기 배제 크로마토그래피에 의해 수행하였다.
- [0234] 정제된 단백질을 25 mM NaP / 125 mM NaCl pH 7.0 중에서 제제화하고, 37°C에서 2주 동안 가속 안정성 연구를 수행하였다. 안정성은 안정성 시험 후 SDS-PAGE 및 역상 HPLC (RPC)에 의한 새로운 변이체의 출현에 의해 측정하였다. 둘 다의 분석에서, 최초 샘플 및 안정성 연구를 수행한 샘플을 나란히 구동시켰다. SDS-PAGE의 경우에, 7.5 μg 단백질을 각각의 웰에 로딩시켰다. 생성된 젤의 예를 도 3에 제시한다.
- [0235] RPC는 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 이루어진 이동상 A, 및 0.1% TFA / 45% MeOH / 45% 이소프로필아민 (IPA) / 10% 물로 이루어진 이동상 B를 사용하여 애질런트 1100 HPLC 상에 구동시켰다. 생성된 크로마토그램의 예를 서열 253에 대한 것으로 도 4에 제시한다.
- [0236] 안정성 시험의 결과를 하기 표 I에 요약하였다.

[0237]

<표 I>

서열 번호	명칭	SDS-PAGE 밴드	RPC 전 피크	주요 피크(총 단백질의 %)	RPC 후 피크
249	PSI0242	2	2	57	1
252	PSI0332	2	1	57	1
253	PSI0334	1	1	73	0
254	PSI0335	2	2	57	1
255	PSI0336	2	2	57	1
256	PSI0337	2	2	57	1
257	PSI0339	2	2	57	1
258	PSI0340	2	2	67	1
259	PSI0369	2	1	90	1
260	PSI0377	1	0	77	0
261	PSI0378	1	0	89	0
262	PSI0379	1	0	88	0
263	PSI0381	1	0	87	0
264	PSI0383	1	0	91	0
267	PSI0400	1	0	91	0
268	PSI0410	1	1	72	1
269	PSI0403	1	1	77	1
270	PSI0404	1	1	88	0

[0238]

표 I로부터, 특정 변형된 C5 결합 폴리펩티드 또는 화합물이 PSI0242와 비교할 경우에 개선된 특성, 예컨대 증가된 안정성을 갖는 것으로 결론내릴 수 있다. 이러한 개선된 C5 결합 폴리펩티드 또는 화합물은 PSI0334 (서열 253), PSI0340 (서열 258), PSI0369 (서열 259), PSI0377 (서열 260), PSI0378 (서열 261), PSI0379 (서열 262), PSI0381 (서열 263), PSI0383 (서열 264), PSI0400 (서열 267), PSI0410 (서열 268), PSI0403 (서열 269) 및 PSI0404 (서열 270)를 포함한다. 언급된 변이체 중 6종 (서열 253, 260, 261, 262, 264 및 267)에서, 위치 52-53의 아미노산 잔기는 ND (cf PSI0242)로부터 SE로 치환되었다. 서열 263에서, 상응하는 치환은 ND로부터 ES로이다. 서열 269에서는 위치 53의 아미노산 잔기 만이 D로부터 E로 치환되었고, 한편 서열 270에서는 위치 52의 아미노산 잔기가 N으로부터 S로 치환되었다.

[0240]

추가로, PSI0378 (서열 261), PSI0381 (서열 263), PSI0383 (서열 264), PSI0410 (서열 268), PSI0403 (서열 269) 및 PSI0404 (서열 270)는 공통적으로 위치 60에서 D에서 E로의 아미노산 잔기 치환을 갖는다.

[0241]

위치 52 또는 53 및 위치 60에서의 안정성 증진 치환의 조합 이익은 PSI0383 (서열 264)의 크로마토그램을 보여주는 도 5에서 관찰할 수 있다. PSI0379 (서열 262)에서 위치 60에서의 치환은 D로부터 A로이다.

[0242]

PSI0369 (서열 259)에서 링커 모이어티 (D60 포함)를 전부 제거하였고, 이는 보다 안정한 C5 결합 화합물이 생성되게 하고, C5 결합 화합물의 안정성에 대한 위치 60의 영향을 보여주었다.

[0243]

실시예 3: 변형된 화합물의 인간 C5에 대한 결합

[0244]

인간 혈청 알부민을 아민 반응성 제2 세대 (AR2G) 딥 및 판독 바이오센서 (풀 라이프 사이언시스(Pall Life sciences) (포르테바이오(ForteBio)) Cat # 18-5092)에 아민 커플링에 의해 고정시켰다. 판독 완충제 (HBS-EP 사용준비 완충제 200 mL, 지이 헬스케어 #BR100188) 중 PSI0242 (서열 249; 1 μ M) 및 C5 결합 화합물 (1 μ M)을 각각 HSA가 존재하는 개별 센서 상에 120초 동안 로딩시킨 다음, 판독 완충제 중에서 60초 동안 기준선 기록한 후, 판독 완충제 중 0.79 nM 내지 25 nM 범위의 농도에서 인간 C5 (퀴델(Quidel) Cat # 403)에 대해, 재생 사이클 및 각각의 농도 사이에서의 기준선 기록을 병행하면서, 적용하였다. 센서에 대한 재생 조건은 10 mM 글리신, pH 2 (30초 3개 펄스 및 60초 동안 구동 완충제)였다. 각각의 분광도는 알부민 결합 도메인 (서열 250)을 함유하지만 C5 결합 능력은 없는 유사한 구축물에 대해 차감된 참조값이다. 데이터를 포르테바이오 어널리시스(ForteBio Analysis) 7.1 (풀 라이프 사이언시스 (포르테바이오) 동역학 소프트웨어)을 사용하여 랜덤

어 1:1 모델에 따라 분석하였다.

[0245] C5와의 상호작용의 K_D 를 PSI0242 (서열 249)와 대비하여 표 II에 제시한다. PSI0242의 K_D 는 상이한 구동에서 1-3 nM로 달라졌다.

[0246] 표 II의 결과는 본 발명에 따른 C5 결합 화합물이 WO 2013/126006에 개시된 폴리펩티드 PSI0242 (서열 249)의 그것과 유사한 인간 C5에 대한 결합 능력을 가짐을 나타낸다.

[0247] <표 II>

서열 번호	명칭	Rel. K_D
249	PSI0242	1.0
253	PSI0334	1.1
261	PSI0378	1.3
263	PSI0381	23
264	PSI0383	2.1

[0248]

실시예 4: 화학적으로 합성된 C5 결합 폴리펩티드의 안정성

[0249] 바켐 아케(BACHEM AG)로부터 화학적으로 합성된 PSI0400 (서열 267)을 주문하였다. 폴리펩티드의 안정성을 실시예 2와 동일한 방법론에 따라 시험하였다. 안정성 시험의 결과를 표 III에 제시한다.

[0251] <표 III>

서열 번호	명칭	SDS-PAGE 밴드	RPC 전 피크	주요 피크(총 단백질의 %)	RPC 후 피크
267	PSI0400	1	0	91	0

[0252]

PSI0400의 안정성은 실시예 2에서 이. 콜라이에서 생산된 폴리펩티드와 대등하였다.

[0254] PSI0400 (서열 267)의 폴드의 완전성을 실시예 2의 방법에 따라 생산된 재조합 C5 결합 폴리펩티드 (PSI0257, 서열 271)와, 원 UV 원형 이색성 (CD) 스펙트럼을 사용하여 비교하였다.

[0255]

CD 스펙트럼을 J-720 CD 분광편광계 (일본 야스코(Jasco))에 의해 기록하였다. 샘플을 Pi 완충제 (5 mM Na-K-PO_4 , pH 7.0)를 사용하여 0.17 mg/ml 단백질 농도로 희석시켰다. Pi 완충제의 CD 스펙트럼을 먼저 기록한 다음, 각각의 샘플에 대한 스펙트럼을 기록하고, 마지막으로 Pi 완충제에 대해 다시 기록하였다. 2개의 완충제 스펙트럼이 일치하였기 때문에, 먼저 기록된 스펙트럼을 완충제 스펙트럼으로서 사용하였다. 완충제 스펙트럼을 사비츠키-골레이(Savitzky-Golay) 절차를 사용하여 25의 컨볼루션 폭으로 평활하게 하였다. 다른 스펙트럼을 동일한 절차에 따라 15의 컨볼루션 폭으로 평활하게 하였다. 이어서 평활화된 완충제 스펙트럼을 각각의 다른 평활화된 스펙트럼으로부터 차감하였다. CDNN 프로그램을 사용하여 단백질의 2차 구조 함량을 추정하고, 생성된 추정치를 표 IV에 제시한다. 결과는 위치 52 및 53에서의 2개의 아미노산 치환 또는 화학적 합성에 의한 폴리펩티드 생산의 어떤 것도 화학적으로 합성된 폴리펩티드의 2차 구조 함량에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여주었다. 2차 구조 함량의 완전성을 재조합적으로 생산된 PSI0257 (서열 271)과 비교하였다.

[0256]

<표 IV>

	서열 271	서열 267
헬릭스	63 %	69 %
역평행	3 %	2 %
평행	3 %	3 %
베타-턴	13 %	12 %
무작위 코일	13 %	11 %

[0257]

실시예 5: 변형된 화합물 및 폴리펩티드의 인간 C5에 대한 결합

[0258]

C5 결합 화합물 PSI0242 (서열 249), PSI0340 (서열 258), PSI0378 (서열 261), 및 PSI0410 (서열 268) 및 C5 결합 폴리펩티드 PSI0400 (서열 267)의 인간 C5에 대한 결합 친화도를 비아코어 T200 기기 (지이 헬스케어)를 사용하여 분석하였다. 인간 C5 (A403, 큐델 코포레이션(Quidel Corporation))를 제조업체의 프로토콜에 따라 아민 커플링 화학을 사용하여 CM5 센서 칩 (900 RU)에 커플링시켰다. 커플링은 10 mM Na-아세테이트 완충제 pH=5 (지이 헬스케어) 중 7.5 μ g/mL 농도의 hC5를 주입함으로써 수행하였다. 참조 셀을 동일한 시약으로 처리하되 인간 C5는 주입하지 않았다. 고정된 hC5에 대한 C5 결합제의 결합은, HBS-EP 완충제 (10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% 계면활성제 P20, 지이 헬스케어) 중 5가지 농도의 샘플, 전형적으로 25, 12.5, 6.25, 3.12 및 1.56 nM을 차례로, 주입 사이에 재생 없이 동일한 사이클에서 25°C에서 30 μ L/분의 유량으로 주입하는, 단일 사이클 동역학 방법을 사용하여 연구하였다. 참조 셀로부터의 데이터를 차감하여 벌크 굴절률 변화를 보상하였다. 대부분의 경우에, HBS-EP의 주입을 또한 대조군으로서 포함시켜 센소그램을 이중 블랭크화하였다. 표면을 HBS-EP 완충제 중에서 재생시켰다. 비아코어 T200 평가 소프트웨어 버전 1.0의 랭류어 1:1 분석물 모델을 사용하여 센소그램으로부터 동역학 상수를 계산하였다. 생성된 상호작용 K_D 값을 표 V에 작성하였다.

[0260]

<표 V>

서열 번호	명칭	K_D (nM)
249	PSI0242	1.3
258	PSI0340	2.5
261	PSI0378	2.1
267	PSI0400	0.53
268	PSI0410	1.3

[0261]

안정성 증진 아미노산 치환은 분자가 C5에 결합하는 능력에 유해하지 않았고, 따라서 그의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않았다.

[0263]

실시예 6: 용혈의 억제

[0264]

전형적 보체 경로 기능, 및 C5 결합 화합물 PSI0378 (서열 261) 및 PSI0410 (서열 268), 및 C5 결합 폴리펩티드 PSI0400 (서열 267)에 의한 그의 억제의 연구를 위해, 양 적혈구를 알시버 용액 (스웨덴 국립 수의학 연구소) 중 신선한 양 전혈로부터 준비하고, 이후 이를 토끼 항-양 적혈구 항혈청 (시그마(Sigma))으로 처리하여 항체 감작화된 양 적혈구 (EA)가 되게 하였다. 전체 과정은 무균 조건 하에 수행하였다. 모든 다른 시약은 상업적 공급원으로부터의 것이다.

[0265]

시험관내 검정은 96-웰 U자형 마이크로타이터 플레이트에서 시험 단백질, 보체 혈청 및 EA 혼탁액의 연속 첨가에 의해 구동시켰다. 웰당 50 μ L의 총 반응 부피 및 pH 7.3-7.4에서 모든 시약의 최종 농도는 다음과 같았다: 0.15 mM CaCl₂; 0.5 mM MgCl₂; 3 mM NaN₃; 138 mM NaCl; 0.1% 젤라틴; 1.8 mM 바르비탈나트륨; 3.1 mM 바르비투르산; 5백만개의 EA; 적합하게 희석된 보체 단백질 C5 혈청, 및 목적하는 농도의 C5 결합 화합물 또는 폴리펩티드.

[0266] C5 결합 화합물 및 폴리펩티드를 빙상에서 20분 동안 상기 기재된 보체 혈청과 사전-인큐베이션시킨 후, EA 혼탁액의 첨가에 의해 반응을 개시시켰다. 37°C에서 45분 동안의 교반 동안 용혈성 반응이 진행되게 한 다음, 0.02% 트윈(Tween) 20을 함유하는 100 μL 빙냉 염수의 첨가에 의해 임의로 종료시켰다. 세포를 저부로 원심분리하고, 100 μL 상청액에 해당하는 상부 부분을 반-면적 및 편평-바닥 웰을 갖는 투명 마이크로플레이트로 옮겼다. 반응 결과를 415 nm의 파장에서 마이크로타이터 플레이트 판독기를 사용하여 광학 밀도로서 분석하였다.

[0267] 모든 시험의 경우에, 대조군 샘플 (PSI0242, 서열 249) 및 비히클을 각각의 플레이트에 포함시켜 비억제 및 완전 억제 반응에 대한 값을 각각 규정하였다. 이들 값을 사용하여 임의의 주어진 샘플 농도에서 보체 용혈의 % 억제를 계산하였다. 시험된 C5 결합 화합물 및 폴리펩티드의 억제 효력 (IC 50-값)은, 첨가된 제어 농도의 인간 C5의 존재 하에서의 동일한 검정을 C5 고갈 혈청에 적용하여 규정하였다. 고도로 강력한 억제제 (낮은 나노몰 내지 나노몰 미만)의 경우에 반응 혼합물의 최종 C5 농도는, C5 고갈 또는 결핍 혈청을 사용하여 임의로 확립한 0.1 nM로 제어하였다. 결과를 하기 표 VI에 제시한다.

[0268] <표 VI>

서열 번호	명칭	효력 (%)	IC 50 (nM)
249	PSI0242	100	0.47
261	PSI0378	83	0.58
267	PSI0400	-	4
268	PSI0410	107	0.49

[0269]

[0270] 용혈 검정으로부터의 결과는 개선된 C5 결합 화합물 서열 261 및 268이 참조 화합물과 대등함을 보여준다. C5 결합 폴리펩티드 서열 267은 검정에서 기능적이었지만, 이것은 일부민 결합 도메인을 함유하지 않기 때문에, 결과를 참조 화합물과 직접 비교할 수 없었다.

[0271]

실시예 7: 인간 알부민에 대한 결합

[0272]

알부민에 대한 C5 결합 화합물 결합 친화도의 평가를 위해, 각각 노보자임스(Novozymes), 아피바디 AB(Affibody AB) 및 다코시토메이션(DakoCytomation)으로부터 구입한 재조합 인간 알부민 (코팅) 및 상업적으로 입수가능한 항체 (1차 및 검출)를 사용하는 인간 알부민 ELISA를 사용하였다. C5 결합 폴리펩티드 및 스트렙토코쿠스 단백질 G의 알부민 결합 도메인을 포함하는 PSI0242 (서열 249)로부터 제조된 방법 표준물을 샘플의 정량화를 위해 사용하였다. 96-웰 마이크로플레이트를 재조합 인간 알부민으로 코팅하였다. 이어서 플레이트를 0.05% 트윈 20을 함유하는 포스페이트 완충 염수 (PBST)로 세척하고, PBS 중 1% 카세인으로 1-2시간 동안 차단시켰다. 플레이트 세척 후에, 표준물, 방법 대조군, 대조군 샘플 및 시험 샘플을 플레이트에 첨가하였다. 2시간 동안 인큐베이션한 후에, 미결합 물질을 세척에 의해 제거하였다. 염소 항-아피바디® IgG (아피바디 AB, 카탈로그 번호 20.1000.01.0005)를 웰에 첨가하고, 플레이트를 1.5시간 동안 인큐베이션하여, 결합된 C5 결합 화합물에 결합하게 하였다. 세척 후에, 토끼 항-염소 IgG HRP가 염소 항체에 1시간 동안 결합되게 하였다. 최종 세척 후 결합된 HRP의 양을, 효소에 의해 청색 생성물로 전환되는 TMB 기질의 첨가에 의해 검출하였다. 30분 후 1 M 염산을 첨가하여 반응을 정지시켰고, 웰 내용물의 색상이 청색에서 황색으로 변하였다. 참조 파장으로서 650 nm에서의 흡광도를 사용하여 450 nm에서의 흡광도를 광도측정에 의해 측정하였다. 색상 강도는 PSI0242 (서열 249)의 양에 비례하였고, 표준 곡선으로부터 샘플 농도를 결정하였다.

[0273]

스트렙토코쿠스 단백질 G의 알부민 결합 도메인을 포함하는 C5 결합 화합물은 인간 알부민에 결합할 수 있는 것으로 증명되었고, 데이터를 하기 표 VII에 제시한다.

[0274]

<표 VII>

서열 번호	명칭	총 단백질 함량의 %
249	PSI0242	103
261	PSI0378	85
268	PSI0410	150

[0275]

[0276] 검정으로부터의 결과는 조사된 둘 다의 안정성 개선된 C5 결합 화합물이 인간 알부민에 결합하는 그의 능력을

유지한다는 것을 보여주었다.

[0277] 실시예 8: C5 결합 폴리펩티드/화합물의 3개월 안정성 시험

[0278] 37°C에서의 2주 안정성 시험 (실시예 2)에서 PSI0242와 비교하여 개선된 안정성을 나타낸 C5 결합 폴리펩티드/화합물에 대해 37°C에서의 보다 긴 3개월 안정성 시험을 수행하였다. 안정성 시험의 설정은 실시예 2에 기재된 바와 같았고, 안정성의 평가는 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행된 역상 HPLC (RPC) 방법에 의해 총 단백질 함량의 크로마토그램 백분율의 주요 피크를 측정함으로써 수행하였다. 해석을 보다 용이하게 하기 위해 실시예 2로부터의 2주 데이터를 하기 표 VIII에 포함시켰다.

[0279] <표 VIII>

서열 번호	명칭	2 주, 37 °C 주요 피크 (총 단백질의 %)	3 개월, 37 °C 주요 피크 (총 단백질의 %)
253	PSI0334	73	16
261	PSI0378	89	59
262	PSI0379	88	58
263	PSI0381	87	46
264	PSI0383	91	59
268	PSI0410	72	16
269	PSI0403	77	35
270	PSI0404	88	46

[0280]

[0281] 위치 52, 53에서 ND로부터 SE로의 아미노산 치환 및 위치 60에서 D로부터 E 또는 A로의 대체를 갖는 C5 결합 화합물 (서열 261, 264, 및 262)은 PSI0242와 비교하여, 동일한 조건에서 2주 후에 PSI0242 (서열 249)가 갖는 것보다 37°C에서 3개월 후에 보다 높은 비율의 원래 형태의 단백질을 가졌다. 다른 화합물도 또한 증가된 안정성을 나타내었다.

[0282] 실시예 9: 유사하게 변형된 폴리펩티드의 안정성

[0283] C5 외의 다른 표적 분자에 대해 결합 친화도를 갖는 단백질 Z로부터 유래된 이전에 공지된 폴리펩티드 변이체 (Groenwall et al. J Biotechnol 2007, 128:162-183)를 안정성을 개선시키기 위해 아미노산 서열의 특정 위치에서 유사하게 변형시켰다. 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2), 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타 (PDGF-R β), 신생아 Fc 수용체 (FcRn), 및 탄산 안히드라제 IX (CAIX)에 대해 결합 친화도를 갖는 원래 폴리펩티드 변이체의 선택 및 생산은 예를 들어 WO 2009/080810, WO 2009/077175, PCT/EP2014/055299, 및 WO 2014/096163에 개시되어 있다. 안정성 개선된 폴리펩티드 변이체를 아미노산 서열의 선택된 위치에서의 부위-지정 돌연변이 유발에 의해 생산하였다. HER2를 표적으로 하는 폴리펩티드 변이체 Z02891 (서열 272); PDGF-R β 를 표적으로 하는 Z15805 (서열 275); FcRn을 표적으로 하는 Z10103 (서열 278); 및 CAIX를 표적으로 하는 Z09782 (서열 281)에서의 안정성 개선 아미노산 치환이 하기 표 IX에 명시되어 있다. 이들 안정성 개선된 폴리펩티드 변이체는 예를 들어 이들이 HER2, PDGF-R β , FcRn, 및 CAIX에 대해 결합 친화도를 갖는 결합 모티프 [BM]을 갖는다는 점에서 본 발명의 C5 결합 폴리펩티드와 상이하다.

[0284] 모든 변이체를 N-말단 6 x 히스티딘-태그 (His6)와 함께 클로닝하였고, 탈성된 구축물은 폴리펩티드를 MGSSHHHHHLQ-[Z#####] 포맷으로 코딩하였다. 목적하는 아미노산 치환을 코딩하는 중첩 올리고뉴클레오티드 프라이머 쌍을 사용하고 확립된 문자 생물학 기술을 적용함으로써 돌연변이를 폴리펩티드 변이체의 플라스미드에 도입하였다. 정확한 플라스미드 서열을 DNA 서열분석에 의해 확인하였다.

[0285] 이. 콜라이 (균주 T7E2) 세포 (진브리지(GeneBridge))를 원래의 폴리펩티드 및 변형된 폴리펩티드를 코딩하는 유전자 단편을 함유하는 플라스미드로 형질전환시켰다. 세포를 50 μ g/ml 카나마이신으로 보충된 TSB-YE 배지 중에서 37°C에서 배양하고, 이어서 IPTG를 첨가하여 단백질 발현을 유도하였다. 펠릿화 세포를 패스트프렙 (FastPrep)®-24 균질화기 (노르딕 바이오랩스(Nordic Biolabs))를 사용하여 파괴시키고, 세포 파편을 원심분리에 의해 제거하였다. His6-태그부착된 단백질로서 폴리펩티드 변이체를 함유하는 각각의 상청액을 His 그래비 트랩(GraviTrap)™ 칼럼 (지이 헬스케어)을 사용하는 고정화된 금속 이온 친화성 크로마토그래피 (IMAC)에 의해 제조업체의 지침에 따라 정제하였다. 정제된 폴리펩티드 변이체를 PD-10 탈염 칼럼 (지이 헬스케어)을 사용하

여 포스페이트-완충 염수 (PBS; 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HP₀₄, 137 mM NaCl, 2.68 mM KC₁, pH 7.4)로 완충 제 교환하였다. 각각의 폴리펩티드의 정확한 동일성을 SDS-PAGE 및 HPLC-MS에 의해 확인하였다.

[0286]

<표 IX>

서열 번호	명칭	표적	아미노산 치환	원래 vs 변형
272	Z02891	HER2	-	원래
273	Z17341	HER2	N52S, D53E	변형
274	Z17342	HER2	D36R, D37Q, S39E, N52S, D53E	변형
275	Z15805	PDGF-R β	-	원래
276	Z17343	PDGF-R β	N52S, D53E	변형
277	Z17344	PDGF-R β	D36R, D37Q, S39E, N52S, D53E	변형
278	Z10103	FcRn	-	원래
279	Z17347	FcRn	N52S, D53E	변형
280	Z17348	FcRn	D36R, D37Q, S39E, N52S, D53E	변형
281	Z09782	CAIX	-	원래
282	Z17351	CAIX	N52S, D53E	변형
283	Z17352	CAIX	D36R, D37Q, S39E, N52S, D53E	변형
284	Z17355	CAIX	D53E	변형
285	Z17357	CAIX	D36R, D37Q, S39E, D53E	변형
286	Z17359	CAIX	N52S	변형
287	Z17360	CAIX	D36R, D37Q, S39E, N52S	변형

[0287]

N52 및 D53 중 어느 하나 (서열 284-287) 또는 둘 다 (서열 273-274, 276-277, 279-280, 282-283)의 치환 이외에, 루프 [L2]에 상응하는 위치에서 또한 치환을 수행하였다. 이에 따라, 서열 274, 277, 280, 283, 285, 및 287의 폴리펩티드 변이체에서, [L2]는 RQPE이다.

[0288]

안정성 시험을 수행하기 위해, PBS pH 7.4 중에서 제제화된 폴리펩티드 변이체를 1 mg/ml로 희석하고, 200 μ l 분취물을 37°C에서 2주 동안 인큐베이션하였다. 안정성 시험 전 및 후에 수집된 샘플을 10% 비스-트리스 NuPAGE 겔 (인비트로젠(Invitrogen))을 사용하는 SDS-PAGE에 의해 각각의 웰에 5 μ g 단백질을 로딩하여 분석하였다. 생성된 쿠마시 블루 염색된 겔을 도 6에 제시한다. 안정성은 상승된 온도에서의 인큐베이션 후에 새로운 변이체의 출현에 의해 평가하였고, 돌연변이된 변이체를 각각의 원래의 폴리펩티드와 비교하였다.

[0289]

표 IX에 개략된 바와 같은 변형을 갖는 모든 폴리펩티드 변이체는 원래의 폴리펩티드 샘플에 대해 관찰된 주요 밴드 바로 위의 제2 밴드가 치환 D53E 및/또는 N52S를 갖는 변형된 폴리펩티드 샘플에서는 보이지 않는다는 점에서 각각의 원래의 폴리펩티드와 비교하여 개선된 안정성을 나타내었고, 도 6을 참조한다. 치환 D36R, D37Q 및 S39E와 조합된 치환 D53E 및/또는 N52S를 갖는 폴리펩티드는 SDS-PAGE 겔 상에서 유사한 프로파일을 나타내었다. 치환 D53E 단독 또는 치환 D36R, D37Q 및 S39E와의 조합은 SDS-PAGE 겔 상에서 제2 밴드로서 관찰된 대안적 확인을 갖는 종의 양을 감소시키는 것으로 보이지만, 이러한 종의 형성을 완전히 방지할 수는 없었다.

[0290]

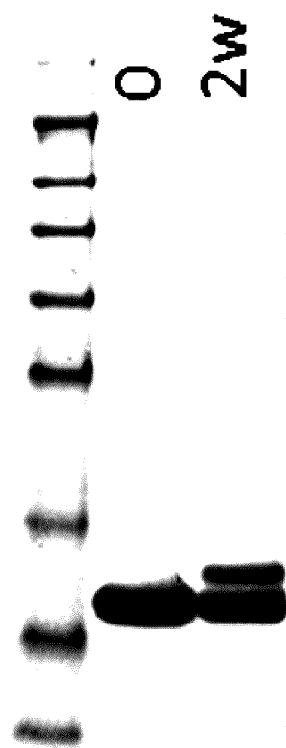
또한, 변형된 폴리펩티드 변이체의 결합 능력을 시험하였다. 모든 폴리펩티드 변이체는 변형 후에 그의 표적에 대한 그의 결합 친화도를 유지하였다 (결과는 제시하지 않음).

[0291]

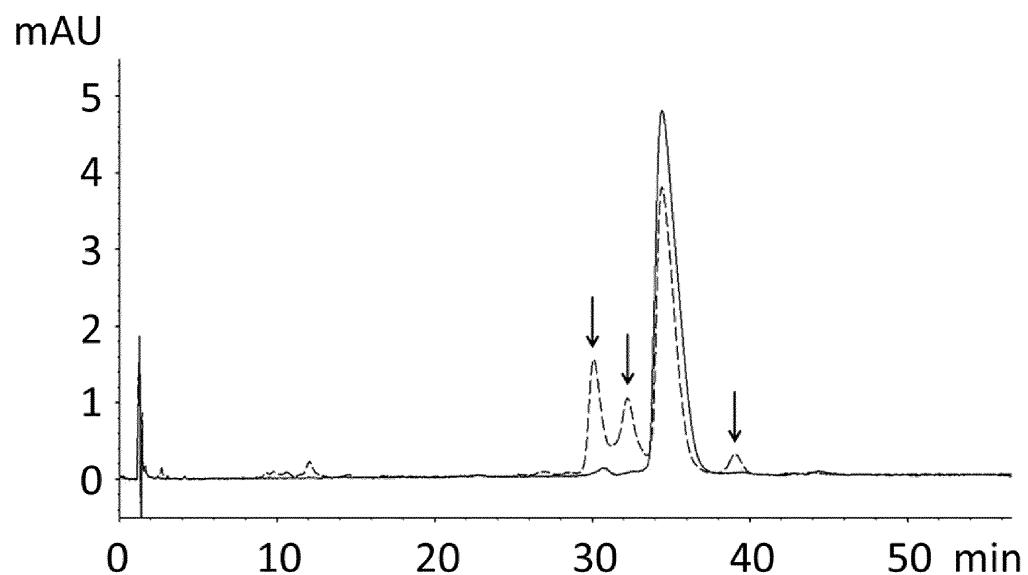
C5 외의 다른 표적 분자에 대해 결합 친화도를 갖는 폴리펩티드 변이체에 대한 상기 제시된 결과는 본 발명의 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물에 대해 제시된 결과와 잘 상응한다 (예를 들어, 실시예 2 및 4 참조). 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 특정 아미노산 변형은 [BM]의 아미노산 서열과 관계없이 안정화 효과를 갖는 것으로 보인다. 본원에 기재된 바와 같은 아미노산 변형 또는 치환은 따라서 본원 및 WO 2013/126006에 기재된 바와 같은 모든 C5 결합 폴리펩티드 및 화합물의 안정성을 개선시키는 것으로 간주된다.

도면

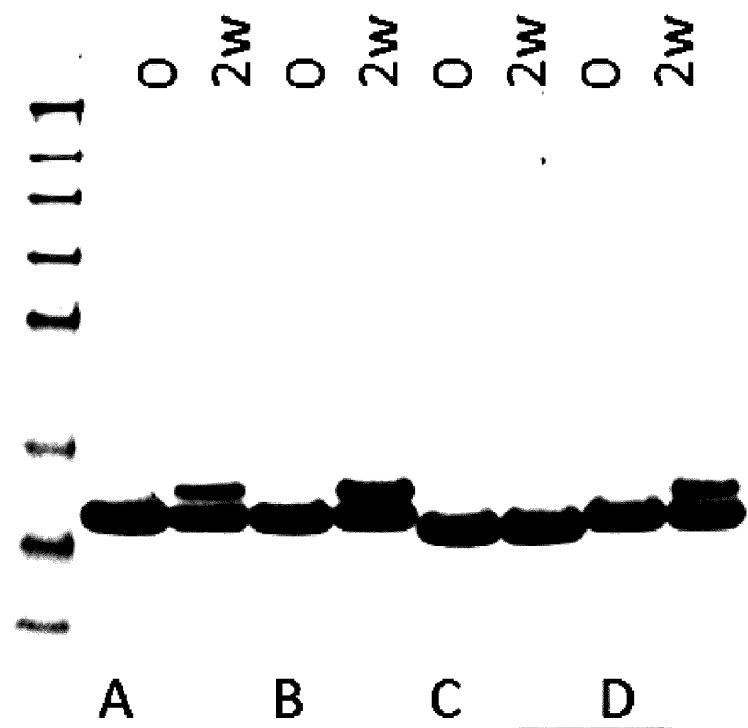
도면1



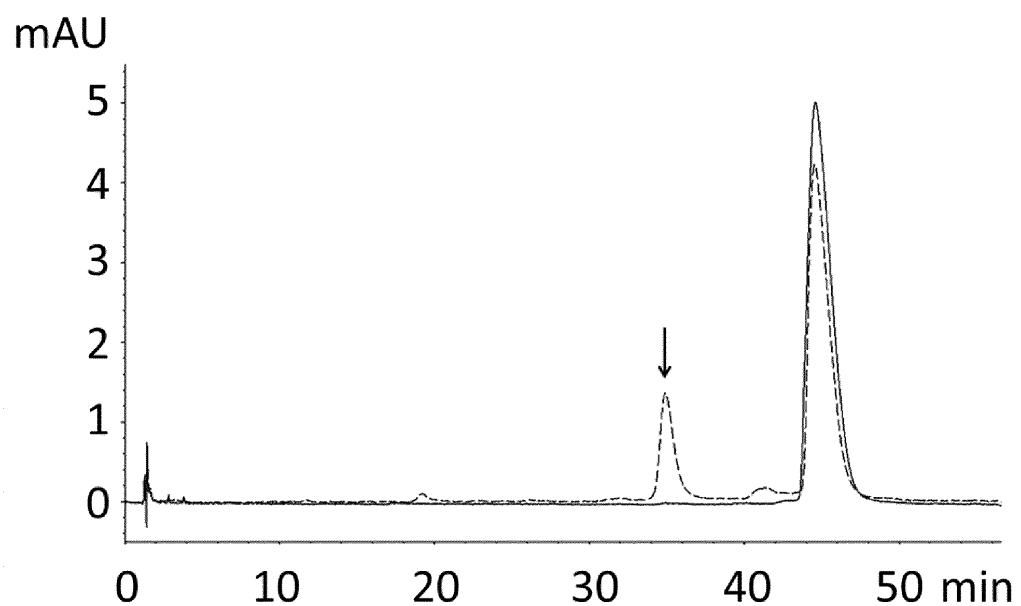
도면2



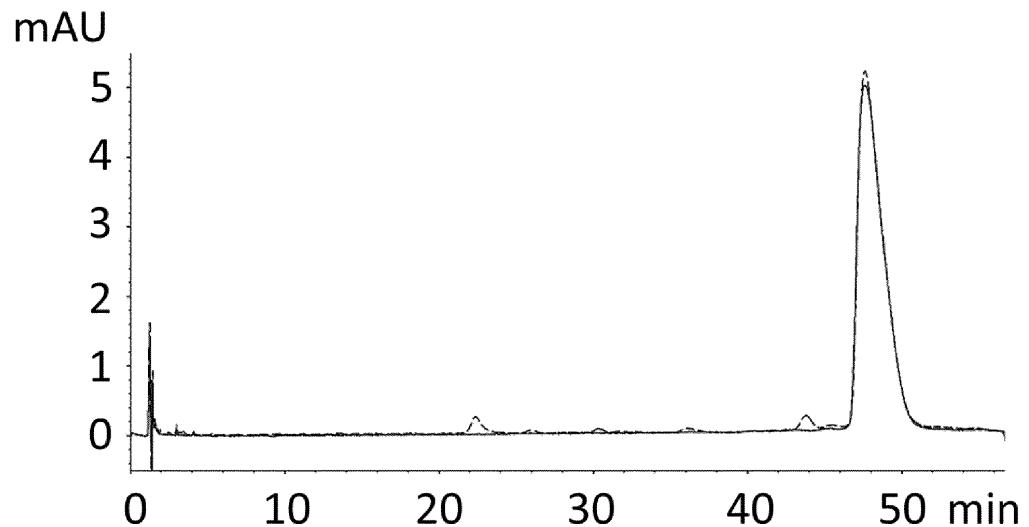
도면3



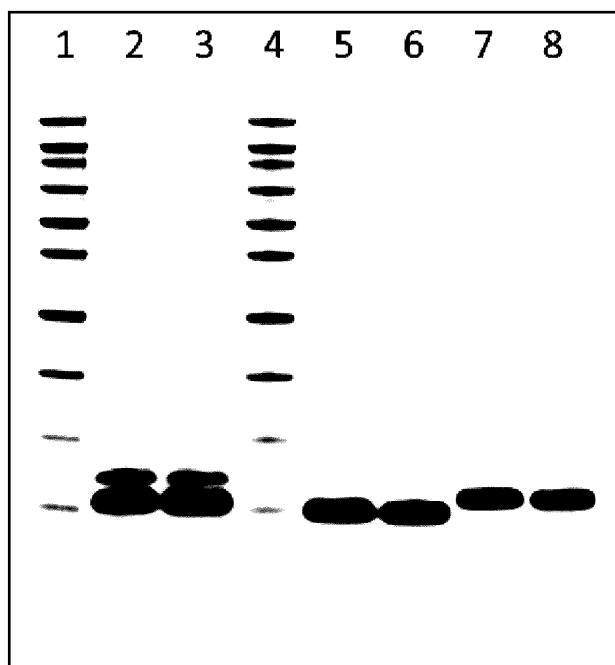
도면4



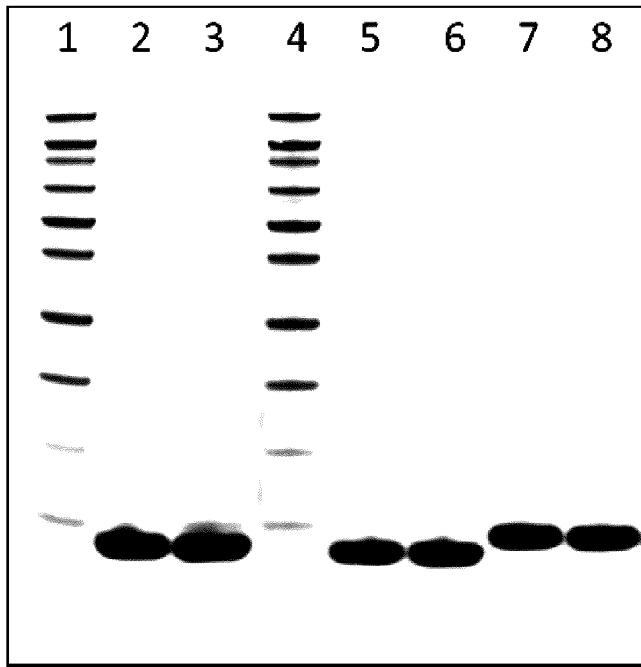
도면5



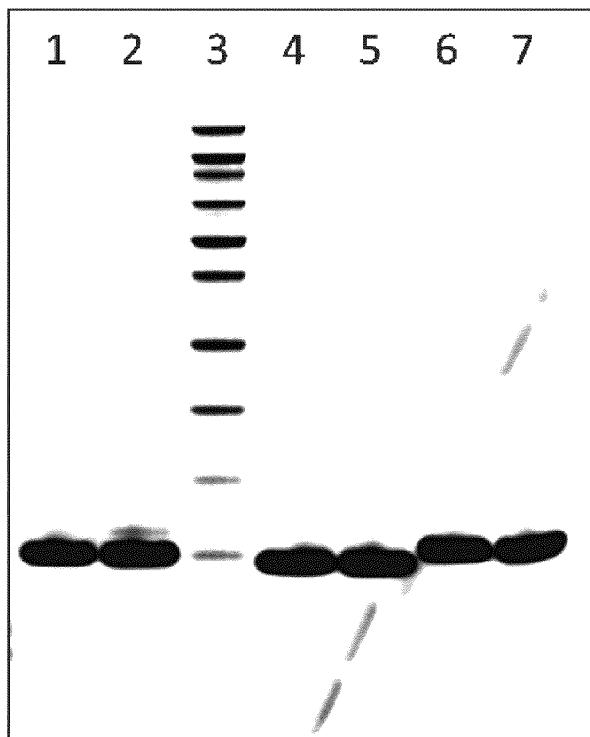
도면6a



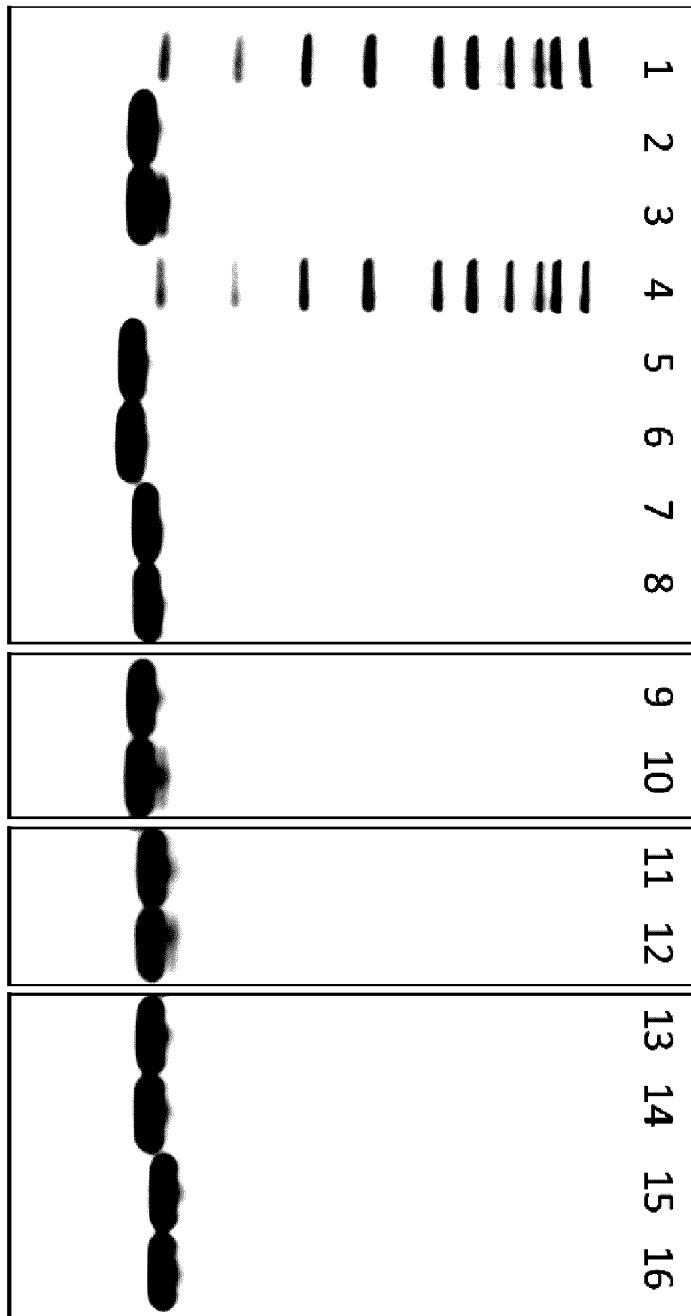
도면6b



도면6c



도면 6d



도면7a

풀리好奇心	이미 노선 서열	서열 번호
CBM06175	EVLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDD	1
CBM08044	EVLEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDD	2
CBM05998	EVTEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDD	3
CBM06009	EVLEAWDEIDRLPNLTIDQWLAFLINKLDD	4
CBM06079	EVLDADWEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	5
CBM06126	EVDAWDEIDRLPNLTIDQWLAFLINKLDD	6
CBM06140	ETLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDD	7
CBM06189	EVIDAWNEIDALPNLTIDQWLAFLINKLDD	8
CBM06214	EVLDADWEIDRKLPNLTIDQWLAFLINKLDD	9
CBM06215	EVLEAWDEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLDD	10
CBM06226	EVLEAWDEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	11
CBM06018	EVLDADWEIDRKLPNLTIEQWLAFLINKLDD	12
CBM05477	ETTAWDEIDKLPNLTIEQWLAFIGKLED	13
CBM05363	ESMKAWDEIDRLPNLTINQWAFDSLDD	14
CBM05483	ESTEAWTEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDD	15
CBM05538	EVLDADWEIDTPNLTIVQWLAFIGKLED	16
CBM05692	EHIQANEIDRLPNLTIKWLAFLINKLDD	17
CBM05994	EVLHAWAEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	18
CBM05995	EVLAWEIDSLPNLTIEQWLAFLINKLDD	19
CBM05996	EVIDAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	20
CBM05997	EVLDADWEIDALPNLTIDQWLAFLINKLDD	21
CBM05999	EVTEAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	22
CBM06000	EVLEAWDEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDD	23
CBM06001	EVTEAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDD	24

દોર્ય 7b

CBM06002	EVIAAWNEIDRLPNLTIQOMIAFINKLDD	25
CBM06003	EVIAAWDEIDALPNLTIQOMIAFINKLDD	26
CBM06004	EVIAAWDEIDKLPNLTIEQOMIAFINKLDD	27
CBM06005	EVIAAWDEIDKLPNLTIQOMIAFINKLDD	28
CBM06006	ETIAAWDEIDKLPNLTIEQOMIAFINKLDD	29
CBM06007	ETIAAWNEIDRLPNLTIEQOMIAFINKLDD	30
CBM06008	EVIAAWREIDALPNLTIQOMIAFINKLDD	31
CBM06010	EVIAAWDEIDQPNLTIEQOMIAFINKLDD	32
CBM06011	EVIAWDEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	33
CBM06012	EVIAWDEIDRPNLTIQOMIAFINKLDD	34
CBM06013	EVIAWNEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	35
CBM06014	EVIAWNEIDKLPNLTIEQOMIAFINKLDD	36
CBM06015	ETIAAWDEIDQPNLTIQOMIAFINKLDD	37
CBM06016	EVIAAWNEIDALPNLTIQOMIAFINKLDD	38
CBM06017	EVIAWNEIDRPNLTIEQOMIAFINKLDD	39
CBM06019	EVIAWNEIDQPNLTIEQOMIAFINKLDD	40
CBM06020	ETIAAWDEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	41
CBM06024	EVIAWNEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	42
CBM06025	ETIAWAEIDRPNLTIEQOMIAFINKLDD	43
CBM06026	EVIAWNEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	44
CBM06027	EVIAAWDEIDKLPNLTIEQOMIAFINKLDD	45
CBM06028	EVIAWNEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	46
CBM06029	ETIAWNEIDKLPNLTIEQOMIAFINKLDD	47
CBM06030	EVIAWNEIDLPNLTIEQOMIAFINKLDD	48
CBM06031	EVIAWDEIDHLPNLTIEQOMIAFINKLDD	49
CBM06032	EVIAWNEIDALPNLTIEQOMIAFINKLDD	50

도면7c

CBM06033	EVIAAWNEIDLKLPNLTIEQWLAFINKLDD	51
CBM06034	ETIAAWNEISLPLPNLTIDQWLAFINKLDD	52
CBM06035	EVLDAAWNEIDOLPLPNLTIQWLAFINKLDD	53
CBM06037	EVLAAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	54
CBM06038	EVLEAWDEIDLPLPNLTITQWLAFINKLDD	55
CBM06039	ETIDAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	56
CBM06040	EVTEAWNEIDLPLPNLTIQWLAFINKLDD	57
CBM06041	EVIQAWNEIDLPLNLTISQWLAFINKLDD	58
CBM06043	EVIAAWNEISLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	59
CBM06044	EHTEAWWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	60
CBM06045	EVLEAWNEIDLPLNLTIDQWLAFINKLDD	61
CBM06047	EVDAAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	62
CBM06048	ETIDAWDEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	63
CBM06049	EVIAAWDEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	64
CBM06050	EVHAAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	65
CBM06051	EVIAAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	66
CBM06052	ETLDAAWNEIDLPLPNLTISQWLAFINKLDD	67
CBM06053	EVLEAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	68
CBM06054	EVIQAWDEIDLPLPNLTISQWLAFINKLDD	69
CBM06055	EVLOAWDEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	70
CBM06056	ETLEAWDEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	71
CBM06057	ETIDAWNEIDLPLPNLTISQWLAFINKLDD	72
CBM06058	EVLDAAWNEIDLPLPNLTIEQWLAFINKLDD	73
CBM06059	EQIRAWDEIDLKLPLNLTTIEQWLAFINKLDD	74
CBM06060	ETLYAWNEIDLKLPLNLTTIEQWLAFINKLDD	75
CBM06061	EVTEAWNEIDLPLNLTTIDQWLAFINKLDD	76

દોર્ય 7d

CBM0 6062	EVIEAWNEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	77
CBM0 6063	ETTEAWDEIDALPNLTIEQWLAFTNKLD	78
CBM0 6065	EVIEAWNEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	79
CBM0 6066	EVIEAWNEIDKLPNLTICQWLAFTNKLD	80
CBM0 6068	ETIDAWAEIDHLPNLTIDQWLAFTNKLD	81
CBM0 6069	EHIDAWNEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	82
CBM0 6070	EVIDAWNEIDKLPNLTICQWLAFTNKLD	83
CBM0 6071	EVIEAWNEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	84
CBM0 6072	ETTEAWNEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	85
CBM0 6073	EVIQAWNEIDKLPNLTICQWLAFTNKLD	86
CBM0 6074	EVIEAWDEIDHLPNLTIEQWLAFTNKLD	87
CBM0 6075	ETIDAWNEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	88
CBM0 6076	EHIDAWNEIDKLPNLTIDQWLAFTNKLD	89
CBM0 6077	EVVAAWNEIDALPNLTIEQWLAFTNKLD	90
CBM0 6080	EVIEAWNEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	91
CBM0 6081	EVIOQAWDEIDALPNLTIDQWLAFTNKLD	92
CBM0 6082	EVIDAWDEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	93
CBM0 6083	EVIEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFTNKLD	94
CBM0 6084	EVIQAWNEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	95
CBM0 6085	EVIOQAWDEIDKLPNLTIDQWLAFTNKLD	96
CBM0 6086	EVVAAWDEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	97
CBM0 6087	EVIOQAWNEIDGLPNLTISQWLAFTNKLD	98
CBM0 6088	ETTEAWDEIDALPNLTICQWLAFTNKLD	99
CBM0 6089	EVIDAWNEIDHLPNLTICQWLAFTNKLD	100
CBM0 6090	ETTEAWNEIDALPNLTIDQWLAFTNKLD	101
CBM0 6091	EHIDAWNEIDELPNLTICQWLAFTNKLD	102

દોર્ય 7e

CBM0 6/092	EVIDAWDEIDHLPNLTIDQMLAFTINKLSD	103
CBM0 6/093	EVIDANDEIDALPNLTIAQMLAFTINKLHD	104
CBM0 6/095	ETTEAWDEIDKLPNLTIEQMLAFTINKLDD	105
CBM0 6/097	EVILAWDEIDHLPNLTLEGQMLAFTINKLDD	106
CBM0 6/098	EHIDAWNEIDGLPNLTLEQMLAFTINKLDD	107
CBM0 6/099	EVTEAWSEIDALPNLTIDQMLAFTINKLAD	108
CBM0 6/100	EQNWAWEIDALPNLTIEQMLAFTINKLDD	109
CBM0 6/101	EVIDAWNEIDALPNLTIAQMLAFTINKLDD	110
CBM0 6/103	ETIDAWNEIDOLPNLTIEQMLAFTINKLDD	111
CBM0 6/104	EVTEAWDEIDKLPNLTQMLAFTINKLDD	112
CBM0 6/105	EVLYAWAEIDHLPNLTIEQMLAFTINKLDD	113
CBM0 6/107	EQIDAWNEIDRLPNLTQMLAFTINKLDD	114
CBM0 6/108	EVLAAWDEIDALPNLTQMLAFTINKLDD	115
CBM0 6/109	EVTEAWDEIDHLPNLTQMLAFTINKLDD	116
CBM0 6/110	EVTEAWNEIDKLPNLTQMLAFTINKLDD	117
CBM0 6/111	EVIDANDEIDALPNLTIDQMLAFTINKLHD	118
CBM0 6/112	EVIAAWDEIDALPNLTIEQMLAFTINKLDD	119
CBM0 6/113	EVTEAWTEIDQLPNLTIDQMLAFTINKLDD	120
CBM0 6/114	EVINAWNEIDALPNLTQMLAFTINKLDD	121
CBM0 6/115	ETTEAWDEIDHLPNLTIDQMLAFTINKLAD	122
CBM0 6/116	EHLEAWREIDALPNLTIEQMLAFTINKLDD	123
CBM0 6/117	EVIDAWNEIDKLPNLTQMLAFTINKLDD	124
CBM0 6/118	EVIAAWDEIDHLPNLTQMLAFTINKLDD	125
CBM0 6/119	EVIQAWNEIDALPNLTIEQMLAFTINKLDD	126
CBM0 6/121	EVIDAWNEIDHLPNLTIAQMLAFTINKLDD	127
CBM0 6/122	EQDIDAWDEIDHLPNLTIDQMLAFTINKLSD	128

દોર્ય 7f

CBM0 6 123	EVIAWAWDEIDKLPNLITIEQMLAFTINKLDD	129
CBM0 6 124	EVIAWAWNEIDHLPNLITDQMLAFTINKLDD	130
CBM0 6 125	EVIWAWEDEIDRLPNLTIDQMLAFTINKLAD	131
CBM0 6 127	EVIWAWEDEIDQLPNLITDQMLAFTINKLDD	132
CBM0 6 128	EVIWAWEDEIDALPMLTIEQMLAFTINKLDD	133
CBM0 6 129	EVIDAWNEIDTLPNLTIEQMLAFTINKLDD	134
CBM0 6 131	EVIHAWNEIDHLPNLITDQMLAFTINKLQD	135
CBM0 6 132	EVIQAWNEIDALPMLTIEQMLAFTINKLDD	136
CBM0 6 133	EVDIAWNEIDALPMLTIEQMLAFTINKLDD	137
CBM0 6 134	EVIQAWDEIDHLPNLITDQMLAFTINKLDD	138
CBM0 6 135	EVIDAWNEIDQLPNLITIEQMLAFTINKLDD	139
CBM0 6 136	EVIWAWEDEIDALPMLTLDQMLAFTINKLDD	140
CBM0 6 137	EVIWAWEDEIDALPMLTIDQMLAFTINKLDD	141
CBM0 6 138	EVIWAWEDEIDQLPNLITIEQMLAFTINKLDD	142
CBM0 6 139	EVIWAWEDEIDHLPNLITIEQMLAFTINKLDD	143
CBM0 6 141	EVIQAWNEIDHLPNLITDQMLAFTINKLDD	144
CBM0 6 142	EVIQAWNEIDQLPNLITIEQMLAFTINKLHD	145
CBM0 6 143	EVIHAWSEIDKLPNLITIEQMLAFTINKLDD	146
CBM0 6 144	ETIOWAWNEIDHLPNLITDQMLAFTINKLSD	147
CBM0 6 145	ETIWAWEDEIDKLPNLITIEQMLAFTINKLAD	148
CBM0 6 146	EVIDAWNEIDHLPNLITIEQMLAFTINKLDD	149
CBM0 6 147	EVIDAWNEIDHLPNLITDQMLAFTINKLAD	150
CBM0 6 148	ETIWAWEDEIDALPMLTIDQMLAFTINKLDD	151
CBM0 6 149	EVIWAWEDEIDQLPNLITIEQMLAFTINKLDD	152
CBM0 6 150	EVIWAWEDEIDQLPNLITDQMLAFTINKLDD	153
CBM0 6 151	EVIWAWEDEIDQLPNLITDQMLAFTINKLDD	154

도면7g

CBM06152	ETIENNEIDOLPNLTIEQWIAFINKLDD	155
CBM06153	EVILAWAEIDLALPNLTSQWIAFINKLDD	156
CBM06154	EVIEAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	157
CBM06155	EVIDAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	158
CBM06156	EVIEAWNEIDQLPNLTQWIAFINKLDD	159
CBM06157	ETLOQAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	160
CBM06158	EVIDAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	161
CBM06159	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	162
CBM06160	EVIDAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	163
CBM06161	ETIHLAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	164
CBM06162	EVIKAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	165
CBM06163	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	166
CBM06164	EVIQAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	167
CBM06165	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	168
CBM06166	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	169
CBM06167	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	170
CBM06168	ETIDAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	171
CBM06169	EVILAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	172
CBM06170	ETIENNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	173
CBM06171	ETIKAWDEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	174
CBM06172	ETIENNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	175
CBM06173	EVIQAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	176
CBM06174	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	177
CBM06175	EVILAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	178
CBM06176	EVIDAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	179
CBM06177	EVIEAWNEIDLALPNLTQWIAFINKLDD	180

દોર્યાનુભૂતિ

CBM0 6181	EVVDAWNEIDALPNLTQOWLAFINKLDD	181
CBM0 6182	EVIEAWNEIDKLPNLTIEOWLAFINKLDD	182
CBM0 6183	EVIEANDEIDDRPNLTIBQOWLAFINKLHD	183
CBM0 6184	ETIQAWDEIDKLPNLTISQOWLAFINKLDD	184
CBM0 6185	EVIEAWDEIDHLPNLTIDOWLAFINKLAD	185
CBM0 6186	ETIDAWNEIDHLPNLTQOWLAFINKLAD	186
CBM0 6187	EVIDAWDEIDKLPNLTISQOWLAFINKLDD	187
CBM0 6188	EVIEAWNEIDKLPNLTQOWLAFINKLDD	188
CBM0 6190	EVIQAWDEIDKLPNLTQOWLAFINKLDD	189
CBM0 6191	EVIAWNEIDGLPNLTISQOWLAFINKLDD	190
CBM0 6192	ETIWAWEIDALPNLTQOWLAFINKLDD	191
CBM0 6193	EVLSAWNEIDQPNLTIEOWLAFINKLDD	192
CBM0 6194	ETIEAWDEIDHLPNLTISQOWLAFINKLDD	193
CBM0 6195	EQIEAWNEIDHLPNLTQOWLAFINKLAD	194
CBM0 6196	EVVDAWDEIDKLPNLTIEOWLAFINKLDD	195
CBM0 6197	EVIEAWNEIDELPNLTQOWLAFINKLDD	196
CBM0 6198	EVIDAWNEIDQPNLTQOWLAFINKLDD	197
CBM0 6199	ETIDAWDEIDKLPNLTISQOWLAFINKLDD	198
CBM0 6200	ETIDAWNEIDQPNLTQOWLAFINKLDD	199
CBM0 6201	EVIQAWDEIDALPNLTQOWLAFINKLDD	200
CBM0 6202	EVILDAWEIDQPNLTQOWLAFINKLDD	201
CBM0 6203	ETIAAWDEIDALPNLTQOWLAFINKLDD	202
CBM0 6206	EVIRAWDEIDALPNLTQOWLAFINKLDD	203
CBM0 6207	EVIDAWDEIDALPNLTIDOWLAFINKLAD	204
CBM0 6208	EVIDAWNEIDRPNLTISQOWLAFINKLDD	205
CBM0 6209	EVITAWNEIDHLPNLTISQOWLAFINKLDD	206

દોર્ય 7i

CBM0 621.0	EVIDAWNEIDALPNLTIHOWLAFINKLDD	207
CBM0 621.1	EQIKAWDEIDKLPNLTIEQWLAFTEKLQD	208
CBM0 621.2	EHIDAWTEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	209
CBM0 621.3	EQLRAWBEIDKLPNLTIEQWLAFINKLQD	210
CBM0 621.6	EVLEAWREIDSPLNLTIAOWLAFINKLDD	211
CBM0 621.7	EVIQAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	212
CBM0 621.8	EVVEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLAD	213
CBM0 621.9	EVIDAWBEIDALPNLTIEQWLAFINKLSD	214
CBM0 622.0	EVIEAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	215
CBM0 622.1	EVIQAWBEIDQLPNLTIEQWLAFINKLSD	216
CBM0 622.2	EVIKAWNEIDSPLNLTIEQWLAFINKLDD	217
CBM0 622.3	EVLEAWHEIDLLPNLTIEQWLAFINKLDD	218
CBM0 622.4	EVLEAWTEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDD	219
CBM0 622.5	EQIVAWNEIDHLPNLTIEQWLAFIEKLQD	220
CBM0 622.7	EVINAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	221
CBM0 622.8	EVIRAWBEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	222
CBM0 623.0	EVVOAWBEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	223
CBM0 623.1	EVIRAWBEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	224
CBM0 623.2	ETIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	225
CBM0 623.3	EVVAAWBEIDLLPNLTIEQWLAFINKLDD	226
CBM0 623.4	EVVAAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLSD	227
CBM0 623.5	ETLEAWREIDSPLNLTIEQWLAFINKLDD	228
CBM0 623.6	EVIKAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	229
CBM0 623.7	EVLEAWTEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	230
CBM0 623.8	ETLEAWBEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	231
CBM0 623.9	EVIEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	232

도면7j

CBM06240	ETIDAWNEIDKLPLNLTIEQWLAFINKLDD	233
CBM06241	ETIDAWDEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	234
CBM06242	EVLSAWNEIDHLPNLTIQWLAFINKLDD	235
CBM06244	EVIQANDEIDKLPLNLTIEQWLAFINKLHD	236
CBM06245	EHLDAWDEIDHLPNLTIQWLAFINKLAD	237
CBM06246	EVIQAWNEIDQPLNLTIEQWLAFINKLDD	238
CBM06247	EVIERAWNEIDYLPLNLTIAQWLAFINKLDD	239
CBM06248	ETIQAWDEIDRPLNLTIQWLAFINKLDD	240
CBM06249	ETIQAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	241
CBM06250	ETIDAWAEIDHLPNLTEQWLAFINKLDD	242
CBM06251	EVTEAWDEIDKLPLNLTIQWLAFINKLDD	243
CBM06252	EVLDAWNEIDQPLNLTIEQWLAFINKLDD	244
CBM06253	EVLHAWNEIDHLPNLTEQWLAFINKLDD	245
CBM06254	EVTEAWOEIDKLPLNLTIQWLAFINKLDD	246
CBM06257	EWUDAWNEIDQPLNLTIEQWLAFINKLDD	247
CBM06258	EQEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	248
PSI0242	AEAKKAKEVLEAWDEIDRPLNLTIEQWLAFINKLDDPSQSELLSEAKLNDSQAPKVGDGLAEKEANAEELDSYGVSDFYKRLLDAAKTV EGVEALKDAAALP	249
ABD	LAEEKEANAEELDSYGVSDFYKRLLDAAKTVGEALKDAAALP	250
인간 C5	MGLGILCFIFLKGWGOCTVYVAPSITTRVGASENTIVQVGYTAFDATISIKSYPDKRFSSYSGHVHLSENKTO NSAATITIOPQOLPGGONPVSVYLEVUSKHSKSKRMPITDINGFLITHDKPVYTPDQSVKVRVYSINDLIKPAKRETV LTFIDPEGESEDMVEEDHIGLISSEDFKKFSNPRIQWMTKAKYKEDFSTTGAYFEVKETYLPHFSVIEPPNFTG KNFRNFETIKTAKRYTNYKVTYEADVYTTFGIREDLIDQKEMQTMONTMLINGLQVTFSETAVELSYVSLEDIN KYLXIAUTVTESTGGFSEERIEPGTKYVLSPKYLNUTATPLFLKGJPGIPYPIKVQVKSIDQVYGGVPTINAQTDVNGE TSDLIDPSKSYTRVDGVASVTLNLSGVTWENVKTDAPDLEPENEGRTRAIASSISQSYLYIDWTNHALLVHE HNITIVTPKSPYIDKTHYNVLLISKGKLIHGTREKFSDASYQSINIPVTONVPSRRLLVYVITGSHQTAELVDSW LNTIEKCGNQLOVHISPDADASPGQVSLAMATGDSWVALAVDASVYVORGAKFLERYFOFLKSDIGGAGGL LNNANVFHLAGILETNANADSQENDEPCKEILPRRTLQRKIEIAKXKHSVVKCCYDGAJVNDETCEQAARIISL	251

도면7k

	GPRCITKAFTCCVVVASQIRANISHKDMQGLRHMKTLLPVSKPEIRSYPFESIWEVHIVPRRQLOFLPDSLTTWETO GVGISTNTGICVADTVKAVKVKOVFLENNTIPYVVRGQIQKGTVNRTSGMQFCVKNSAVEGICTSRSPTDHRQTKS SKCVQRVESSSHLVFTVPLIGHNINSLTETWFGKETIUKTRVVPGEVKRESISGVTLDPRGIGTSRRKEFP YRIPDILVPKTEIKRILSVKGJLIVGETLISAVLISQEGINLTHLPKGSAEIMSUVPPYVFILEGHWNTHSDPLI EKQKUKKKLMEGMLSIMSYRMDAYSUWKGSASTWTAFLRVLGQVNYQONQNSLIVMENYQLDNGSFKE NSQZOPIKIQLGTPLVPEARENSLYLTATVIGRKAFDCPLVTKIDTALKNAFLLENTLIPOSTFTLIAISAYLISLGK THPOQRSTIVALKREALVKGNPTRYRWKDNLQHKOSSVNPNTGARMVETTAYALLTSINKOINYVNEVTKWLSSEORY GGGFNSTQDTINAEGITEYSILVKQRLSMIDVSYKHKGALHNVKMTDKNITGRPVFVLNDLIVSTGFGSGLATVH VITVVKHTSSEEVCSFYLKIDTQDTEASHYRGNSDYKRVACASYPSKREESSSSSHAVMDISLETGISA NEEDLK ALVEGDQLTUDYQIKDGHVILQNSIPSPLCVRFRIFELLEVEGLISPLATTIVYHRPDQCTMVTSTNIKIQVC EGAACKCVAEDCGQOEEELDTISATRKQACKPETAYAVKSITSITVENVFKVATLTDIYKTGAVAERDSETTE IKKVCTNHALVKGROYLIMOREALQIKNFSSRYTYPLSDLTWIEVFRDTTCSSCGAFLANIDEFADIFINGC	
PSI032	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	252
PSI0334	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	253
PSI0335	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	254
PSI0336	AEAKYAKEVLEAWSEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	255
PSI0337	AEAKYAKEVLEAWDETERLPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	256
PSI0339	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	257
PSI0340	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	258
PSI0349	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV IKDIALLP	259
PSI0377	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	260
PSI0378	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	261
PSI0379	AEAKYAKEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAINKLDRQPEQSELLEAKKLNDSQAPKDGLSLEAKEANAELDSYGSDFYKRLLDAKTV EGVEALKDIALLP	262

도면71

PSI0381	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAPKVGSLAEKEANNAELDSYGVSDFYKRLLDKAKTV EGVEALKDAILALP	263
PSI0383	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDRDPEQQSELLISEAKKLESQAPKVGSLAEKEANNAELDSYGVSDFYKRLLDKAKTV EGVEALKDAILALP	264
PSI0389	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAP	265
PSI0390	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDRDPEQQSELLISEAKKLESQAP	266
PSI0400	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAP	267
PSI0410	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAP EGVEALKDAILALP	268
PSI0403	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAPKVGSLAEKEANNAELDSYGVSDFYKRLLDKAKTV EGVEALKDAILALP	269
PSI0404	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAPKVGSLAEKEANNAELDSYGVSDFYKRLLDKAKTV EGVEALKDAILALP	270
PSI0257	AEAKYAKEVLEAWEDEIDRLPNLTIEQWLAFAINKLDDDSQSSELLISEAKKLESQAPKVGSLAEKEANNAELDSYGVSDFYKRLLDKAKTV EGVEALKDAILALP	271
Z02891	AEAKYAKEMRNYWEIALPLPNLTNOQKRAFIRKLYDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	272
Z17341	AEAKYAKEMRNYWEIALPLPNLTNOQKRAFIRKLYDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	273
Z17342	AEAKYAKEMRNYWEIALPLPNLTNOQKRAFIRKLYDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	274
Z15805	AEAKYAKELIAAEIDLPLNLTQRMNAAFIKKILVDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	275
Z17343	AEAKYAKELIAAEIDLPLNLTQRMNAAFIKKILVDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	276
Z17344	AEAKYAKELIAAEIDLPLNLTQRMNAAFIKKILVDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	277
Z10103	AEAKYAKEODAAHEIRWLPLNLTEDQRMVAFIKLADDPQSSELLISEAKKLESQAPK	278
Z17347	AEAKYAKEODAAHEIRWLPLNLTEDQRMVAFIKLADDPQSSELLISEAKKLESQAPK	279
Z17348	AEAKYAKEODAAHEIRWLPLNLTEDQRMVAFIKLADDPQSSELLISEAKKLESQAPK	280
Z09782	AEAKYAKENLFLAGWEISDLPLNLTDYQRMAYFIYKLWDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	281
Z17351	AEAKYAKENLFLAGWEISDLPLNLTDYQRMAYFIYKLWDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	282
Z17352	AEAKYAKENLFLAGWEISDLPLNLTDYQRMAYFIYKLWDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	283
Z17355	AEAKYAKENLFLAGWEISDLPLNLTDYQRMAYFIYKLWDDPSQSSELLISEAKKLESQAPK	284

도면 7m

Z17357	APEAKYAKENLIFAGWEISDLPNLTDYQRNAFIYKLWROPEQSSELLSEAKKLNESQAPK	285
Z17359	APEAKYAKENLIFAGWEISDLPNLTDYQRNAFIYKLWDDPSQSSELLSEAKLSDSQAPK	286
Z17360	APEAKYAKENLIFAGWEISDLPNLTDYQRNAFIYKLWROPEQSSELLSEAKLSDSQAPK	287

서 열 목 룩

SEQUENCE LISTING

<110> Swedish Orphan Biovitrum AB

<120> STABLE POLYPEPTIDES BINDING TO HUMAN COMPLEMENT C5

<130> 21070713

<160> 287

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 1

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 2

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 2

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 3

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 4

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 4

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 5

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 5

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 6

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 6

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 7

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15
 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 8
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence
 <400> 8

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15
 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 9
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence
 <400> 9

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 10
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence
 <400> 10

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15
 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20

25

<210> 11

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 11

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 12

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 12

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 13

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 13

Glu Thr Ile Thr Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Gly Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 14

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 14

Glu Ser Met Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Asn

1 5 10 15

Ile Asn Gln Trp Val Ala Phe Ile Asp Ser Leu Tyr Asp

20 25

<210> 15

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 15

Glu Ser Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Thr Asp

20 25

<210> 16

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 16

Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Val Arg Gln Trp Leu Ala Phe Ile Ser Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 17

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 17

Glu His Ile Gln Ala Asn Glu Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

20	25
----	----

<210> 18

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 18

Glu Val Leu His Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 19

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 19

Glu Val Leu Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 20

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 21

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 22

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 23

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 23

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 24

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 24

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 25

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 25

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 26

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 26

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 27

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 27

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 28

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 28

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 29

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 29

Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 30

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 30

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 31

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 31

Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 32

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 32

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 33

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 33

Glu Val Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 34

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 34

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 35

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 35

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 36

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 36

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 37

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 37

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 38

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 38

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 39

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 39

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 40

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 40

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 41

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 41

Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 42

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 42

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20	25
----	----

<210> 43

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 43

Glu Thr Leu His Ala Trp Ala Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 44

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 44

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 45

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 45

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 46

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 46

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 47

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 47

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 48

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 48

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 49

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 49

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 50

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 50

Glu Val Ile Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 51

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 51

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 52

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 52

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 53

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 53

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 54

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 54

Glu Val Leu Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 55

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 55

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 56

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 56

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 57

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 57

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 58

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 58

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 59

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 59

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 60

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 60

Glu His Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp

20 25

<210> 61

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 61

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 62

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 62

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 63

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 63

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 64

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 64

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 65

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 65

Glu Val Ile His Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 66

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 66

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 67

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 67

Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 68

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 68

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 69

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 69

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 70

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 70

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 71

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 71

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 72

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 72

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 73

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 73

Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 74

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 74

Glu Gln Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 75

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 75

Glu Thr Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp

20 25

<210> 76

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 76

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 77

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 77

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 78

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 78

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 79

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 79

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 80

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 80

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 81

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 81

Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 82

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 82

Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 83

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 83

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 84

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 84

Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 85

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 85

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 86

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 86

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 87

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 87

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 88

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 88

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 89

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 89

Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 90

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 90

Glu Val Val Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asn Asp

20	25
----	----

<210> 91

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 91

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 92

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 92

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 93

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 93

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 94

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 94

Glu Val Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 95

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 95

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 96

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 96

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 97

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 97

Glu Val Val Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 98

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 98

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 99

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 99

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 100

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 100

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 101

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 101

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 102

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 102

Glu His Ile His Ala Trp Asn Glu Ile Asp Glu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 103

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 103

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 104

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 104

Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

20 25

<210> 105

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 105

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 106

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 106

Glu Val Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 107

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 107

Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 108

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 108

Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 109

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 109

Glu Gln Leu Asn Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 110

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 110

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 111

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 111

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 112

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 112

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 113

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 113

Glu Val Leu Tyr Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 114

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 114

Glu Gln Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 115

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 115

Glu Val Leu Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 116

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 117

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 117

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 118

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 118

Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

20

25

<210> 119

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 119

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 120

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 120

Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 121

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 121

Glu Val Ile Asn Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 122

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 122

Glu His Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 123

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 123

Glu His Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 124

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 124

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 125

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 125

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 126

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 126

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 127

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 127

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 128

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 128

Glu Gln Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 129

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 129

Glu Val Leu Asn Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 130

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 130

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 131

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 131

Glu Val Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 132

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 132

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 133

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 133

Glu Thr Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 134

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 134

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 135

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 135

Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 136

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 136

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 137

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 137

Glu Thr Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 138

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 138

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 139

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 139

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 140

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 140

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 141

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 141

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 142

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 142

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 143

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 143

Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 144

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 144

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 145

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 145

Glu Val Ile Gln Ala Asn Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

20 25

<210> 146

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 146

Glu Val Leu His Ala Trp Ser Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 147

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 147

Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 148

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 148

Glu Thr Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20	25
----	----

<210> 149

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 149

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20	25
----	----

<210> 150

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 150

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20	25
----	----

<210> 151

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 151

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 152

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 152

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 153

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 153

Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 154

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 154

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 155

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 155

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 156

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 156

Glu Val Leu Thr Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 157

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 157

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Val Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 158

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 158

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 159

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 159

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 160

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 160

Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 161

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 161

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 162

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 162

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 163

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 163

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 164

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 164

Glu Thr Leu His Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 165

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 165

Glu Val Ile Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 166

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 166

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 167

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 167

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Thr Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 168

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 168

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 169

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 169

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 170

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 170

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 171

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 171

Glu Val Leu Glu Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 172

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 172

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 173

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 173

Glu Thr Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 174

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 174

Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 175

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 175

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 176

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 176

Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 177

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 177

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 178

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 178

Glu Val Ile His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20 25

<210> 179

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 179

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 180

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 180

Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 181

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 181

Glu Val Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 182

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 182

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 183

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 183

Glu Val Ile Glu Ala Asn Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

20 25

<210> 184

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 184

Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 185

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 185

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20	25
----	----

<210> 186

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 186

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20	25
----	----

<210> 187

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 187

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 188

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 188

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 189

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 189

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 190

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 190

Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20

25

<210> 191

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 191

Glu Thr Leu Asn Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 192

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 192

Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 193

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 193

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 194

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 194

Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 195

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 195

Glu Val Val Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 196

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 196

Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Glu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 197

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 197

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 198

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 198

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 199

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 199

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 200

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 200

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 201

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 201

Glu Val Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 202

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 202

Glu His Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 203

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 203

Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 204

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 204

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 205

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 205

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 206

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 206

Glu Val Ile Thr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 207

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 207

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 208

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 208

Glu Gln Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 209

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 209

Glu His Ile Asp Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 210

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 210

Glu Gln Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp

20 25

<210> 211

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 211

Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 212

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 212

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 213

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 213

Glu His Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 214

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 214

Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 215

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 215

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 216

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 216

Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 217

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 217

Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 218

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 218

Glu Val Leu Glu Ala Trp His Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 219

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 219

Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 220

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 220

Glu Gln Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp

20	25
----	----

<210> 221

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 221

Glu Val Leu Asn Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 222

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 222

Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 223

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 223

Glu Val Val Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 224

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 224

Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 225

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 225

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 226

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 226

Glu Val Val Ala Ala Trp Thr Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20

25

<210> 227

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 227

Glu Val Val Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20 25

<210> 228

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 228

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 229

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 229

Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 230

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 230

Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 231

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 231

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 232

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 232

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 233

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 233

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 234

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 234

Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20	25
----	----

<210> 235

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 235

Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25
----	----

<210> 236

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 236

Glu Val Ile Gln Ala Asn Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile His Lys Leu His Asp

20 25

<210> 237

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 237

Glu His Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 238

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 238

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 239

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 239

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Ile Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 240

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 240

Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 241

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 241

Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 242

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 242

Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 243

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 243

Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 244

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 244

Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 245

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 245

Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Glu Asp

20	25		
----	----	--	--

<210> 246

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 246

Glu Val Ile Glu Ala Trp Gln Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 247

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 247

Glu Val Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 248

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 248

Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr

1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

<210> 249

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 249

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 250

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 250

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly

1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu

20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

35 40 45

<210> 251

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg

20	25	30
Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu		
35	40	45
Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe		
50	55	60
Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln		
65	70	75
Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln		
85	90	95
Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser		
100	105	110
Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile		
115	120	125
His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg		
130	135	140
Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val		
145	150	155
Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu		
165	170	175
Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser		
180	185	190
Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp		
195	200	205
Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu		
210	215	220
Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr		
225	230	235
Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr		
245	250	255
Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg		
260	265	270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln

275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu

290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn

305 310 315 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe

325 330 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr

340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro

355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly

370 375 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu

385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly

405 410 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu

420 425 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala

435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr

450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu

465 470 475 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile

485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe

500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile

515

520

525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr

530

535

540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp

545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser

565 570 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met

580 585 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala

595

600

605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe

610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Leu

625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn

645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile

660 665 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala

675 680 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys

690 695 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu

705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser

725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu

740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr

755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys

770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln

785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys

805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser

820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr

835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly

850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser

865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val

885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe

900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg

915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu

930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro

945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile

965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu

980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala

995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His

1010	1015	1020
Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro		
1025	1030	1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met		
1040	1045	1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val		
1055	1060	1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu		
1070	1075	1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn		
1085	1090	1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu		
1100	1105	1110
Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys		
1115	1120	1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr		
1130	1135	1140
Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile		
1145	1150	1155
Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn		
1160	1165	1170
Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu		
1175	1180	1185
Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro		
1190	1195	1200
Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val		
1205	1210	1215
Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln		
1220	1225	1230
His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val		
1235	1240	1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
 1250 1255 1260
 Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
 1265 1270 1275
 Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala

 1280 1285 1290
 Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
 1295 1300 1305
 Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu
 1310 1315 1320
 His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val
 1325 1330 1335
 Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly

 1340 1345 1350
 Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
 1355 1360 1365
 Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
 1370 1375 1380
 Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
 1385 1390 1395
 Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu

 1400 1405 1410
 Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
 1415 1420 1425
 Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
 1430 1435 1440
 Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
 1445 1450 1455
 His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu

 1460 1465 1470
 Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu

1475	1480	1485
Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys		
1490	1495	1500
Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys		
1505	1510	1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly		
1520	1525	1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg		
1535	1540	1545
Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val		
1550	1555	1560
Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys		
1565	1570	1575
Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu		
1580	1585	1590
Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn		
1595	1600	1605
Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu		
1610	1615	1620
Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro		
1625	1630	1635
Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr		
1640	1645	1650
Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala		
1655	1660	1665
Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys		
1670	1675	
<210> 252		
<211> 108		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Modified bacterial sequence		

<400> 252

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 253

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 253

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 254

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 254

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asn Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Leu His Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 255

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 255

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Ser Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala
 50 55 60
 Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
 65 70 75 80
 Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val
 85 90 95
 Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105
 <210> 256
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified bacterial sequence
 <400> 256

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Glu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala
 50 55 60
 Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
 65 70 75 80
 Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val
 85 90 95
 Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
 100 105

<210> 257

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 257

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Ala

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 258

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 258

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 259

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 259

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala

50 55 60

Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg

65 70 75 80

Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp

85 90 95

Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100

<210> 260

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 260

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro

50 55

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 261

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 262

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Val Ala Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 263

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 263

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Glu Ser Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
 65 70 75 80
 Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
 100 105

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 264

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala
 50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
 65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val
 85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
 100 105

<210> 265

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 265

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Glu Ser Ser Gln Ala Pro

50 55

<210> 266

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 266

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro

50 55

<210> 267

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 267

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 268

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 268

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 269

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 269

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Glu Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 270

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 270

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Glu Gly Ser Leu Ala

50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser

65 70 75 80

Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val

85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

100 105

<210> 271
<211> 62
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified bacterial sequence
<400> 271

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Ser
50 55 60

<210> 272
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified bacterial sequence
<400> 272

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Met Arg Asn Ala Tyr Trp Glu Ile
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Arg Ala Phe Ile Arg
20 25 30

Lys Leu Tyr Asp Asp Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 273
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 273

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Met Arg Asn Ala Tyr Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Arg Ala Phe Ile Arg

20 25 30

Lys Leu Tyr Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 274

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 274

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Met Arg Asn Ala Tyr Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Arg Ala Phe Ile Arg

20 25 30

Lys Leu Tyr Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 275

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 275

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Leu Ile Glu Ala Ala Glu Ile

1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Trp Asn Ala Phe Ile Lys

20 25 30

Lys Leu Val Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 276

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 276

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Leu Ile Glu Ala Ala Ala Glu Ile

1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Trp Asn Ala Phe Ile Lys

20 25 30

Lys Leu Val Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 277

<211

> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 277

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Leu Ile Glu Ala Ala Ala Glu Ile

1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Trp Asn Ala Phe Ile Lys

20 25 30

Lys Leu Val Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50	55	
<210> 278		
<211> 58		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Modified bacterial sequence		
<400> 278		
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Asp Ala Ala His Glu Ile		
1	5	10
Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala Phe Ile His		
20	25	30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala		
35	40	45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50	55	
<210> 279		
<211> 58		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Modified bacterial sequence		
<400> 279		
Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Asp Ala Ala His Glu Ile		
1	5	10
Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala Phe Ile His		
20	25	30
Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala		

35	40	45
Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys		
50	55	
<210> 280		
<211> 58		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 280

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Asp Ala Ala Ala His Glu Ile

1 5 10 15

Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala Phe Ile His

20 25 30

Lys Leu Ala Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 281

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 281

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr

20 25 30

Lys Leu Trp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 282

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 282

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr
 20 25 30

Lys Leu Trp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 283
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified bacterial sequence
<400> 283

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr
 20 25 30

Lys Leu Trp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 284
<211> 58
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 284

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr
 20 25 30

Lys Leu Trp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 285

<211

> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 285

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr

20 25 30

Lys Leu Trp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Glu Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 286

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 286

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr

20 25 30

Lys Leu Trp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 287

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified bacterial sequence

<400> 287

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Asn Leu Phe Ala Gly Trp Glu Ile

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asp Tyr Gln Arg Asn Ala Phe Ile Tyr

20 25 30

Lys Leu Trp Arg Gln Pro Glu Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Ser Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55