



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0058510  
(43) 공개일자 2020년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 14/00* (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)  
*A61P 3/00* (2006.01) *C07K 19/00* (2006.01)  
*C12N 9/14* (2006.01) *C12N 9/16* (2006.01)  
*C12N 9/42* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 14/00* (2013.01)  
*A61K 47/68* (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7012168
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월01일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/053747
- (87) 국제공개번호 WO 2019/070577  
 국제공개일자 2019년04월11일
- (30) 우선권주장  
 62/566,898 2017년10월02일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
**데날리 테라퓨틱스 인크.**  
 미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터  
 포인트 블러바드 161 (우: 94080)
- (72) 발명자  
**아스타리타, 주세페**  
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스  
 인크. 내  
**데니스, 마크 에스.**  
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스  
 인크. 내  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**양영준, 이상남**

전체 청구항 수 : 총 142 항

(54) 발명의 명칭 **효소 대체 요법 효소를 포함하는 융합 단백질**

**(57) 요약**

효소 대체 요법 효소 및 Fc 영역을 포함하는 융합 단백질, 뿐만 아니라, 이러한 단백질을 이용하여 리소좀 저장 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 혈액-뇌 장벽을 가로 질러 제제를 운반하는 방법들이 또한 본원에서 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 3/00* (2018.01)  
*C07K 19/00* (2013.01)  
*C12N 9/14* (2013.01)  
*C12N 9/16* (2013.01)  
*C12N 9/2434* (2013.01)  
*C12Y 301/01001* (2013.01)  
*C12Y 301/06013* (2013.01)  
*C12Y 302/01045* (2013.01)  
*C07K 2319/30* (2013.01)

(30) 우선권주장

62/583,276	2017년11월08일	미국(US)
62/626,365	2018년02월05일	미국(US)
62/678,183	2018년05월30일	미국(US)
62/721,396	2018년08월22일	미국(US)

(72) 발명자

**갯츠, 제니퍼 에이.**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**헨리, 아나스타샤**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**카리올리스, 미할리스**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**마흔, 카달**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**실버맨, 아담 피.**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**스리바스타바, 안키타**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**울만, 줄리**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**왕, 준후아**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

**쯔체로, 조이 유**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오 이스터 포인트 블러바드 161 데날리 테라퓨틱스 인 크. 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는 단백질:

- (a) 효소 대체 요법(ERT) 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 제 1 Fc 폴리펩티드; 그리고
- (b) 상기 제 1 Fc 폴리펩티드와 Fc 이량체(dimer)를 형성하는 제 2 Fc 폴리펩티드,

이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는다.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 이두론에이트 2-설퍼타제 (IDS), IDS 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 단백질.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

#### 청구항 4

청구항 3에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

#### 청구항 5

청구항 1에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 N-설포글루코사민 설퍼히드로라제 (SGSH), SGSH 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 단백질.

#### 청구항 6

청구항 5, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

#### 청구항 7

청구항 6에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119, 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

#### 청구항 8

청구항 1에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 산 스펅고미엘리나제 (ASM),  
ASM 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 단백질.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

#### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 11**

청구항 1에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는  $\beta$ -글루코세레브로시다제 (GBA), GBA 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 단백질.

**청구항 12**

청구항 11에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 13**

청구항 12에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 14**

청구항 1 내지 13중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드인, 단백질.

**청구항 15**

청구항 14에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드 링커는 연성 폴리펩티드 링커인, 단백질.

**청구항 16**

청구항 15에 있어서, 이때 상기 연성 폴리펩티드 링커는 글리신-프부 링커인, 단백질.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서, 이때 상기 글리신-프부 링커는  $G_4S$  (서열 번호: 239) 또는  $(G_4S)_2$  (서열 번호: 240)인, 단백질.

**청구항 18**

청구항 1 내지 17중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계되는, 단백질.

**청구항 19**

청구항 18에 있어서, 이때 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드인, 단백질.

**청구항 20**

청구항 18 또는 19에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 상기 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 21**

청구항 20에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 22**

청구항 18 또는 19에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 상기 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 23**

청구항 22에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 24**

청구항 18 또는 19에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 25**

청구항 18 또는 19에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 26**

청구항 1 내지 17중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 단일 ERT 효소를 포함하며, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단은 상기 ERT 효소에 연계된, 단백질.

**청구항 27**

청구항 18 내지 25중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 2개의 ERT 효소를 포함하는, 단백질.

**청구항 28**

청구항 14 내지 17중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 융합 폴리펩티드는 N-말단에서부터 C-말단 방향으로: ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편; 폴리펩티드 링커; 그리고 제 1 Fc 폴리펩티드를 포함하는, 단백질.

**청구항 29**

청구항 1 내지 28중 임의의 한 항에 있어서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이며 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드인, 단백질.

**청구항 30**

청구항 29에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및 제 2 Fc 폴리펩티드는 각각 이형이량체화를 촉진시키는 변형을 보유하는, 단백질.

**청구항 31**

청구항 30에 있어서, 이때 일부 구체예들에서, 상기 Fc 이량체는 Fc 이형이량체인, 단백질.

**청구항 32**

청구항 30 또는 31에 있어서, 이때 상기 Fc 폴리펩티드들중 하나는 EU 번호매김에 따라, T366W 치환을 갖고, 또 다른 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 갖는, 단백질.

**청구항 33**

청구항 32에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 보유하고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 보유하는, 단백질.

**청구항 34**

청구항 33에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 연계되며, 서열 번호: 117, 232, 및 236 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 35**

청구항 32에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 보유하고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 보유하는, 단백질.

**청구항 36**

청구항 35에 있어서, 이때 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 연계되며, 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 37**

청구항 29 내지 36중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 고유의 FcRn 결합 부위를 포함하는, 단백질.

**청구항 38**

청구항 29 내지 37중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및 제 2 Fc 폴리펩티드는 작동체 (effector) 기능을 갖지 않는, 단백질.

**청구항 39**

청구항 29 내지 37중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 변형을 포함하는, 단백질.

**청구항 40**

청구항 39에 있어서, 이때 작동체 기능을 감소시키는 변형은 EU 번호매김에 따라, 위치 234에서 Ala 및 위치 235에서 Ala의 치환인, 단백질.

**청구항 41**

청구항 40에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 연계되며, 서열 번호: 115, 231, 및 235 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 42**

청구항 40에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 연계되며, 서열 번호: 149, 150, 152, 및 153중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 43**

청구항 29 내지 42중 임의의 한 항에 있어서 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 서열과 비교하여, 혈청 반감기를 연장시키는 아미노산 변화를 포함하는, 단백질.

**청구항 44**

청구항 43에 있어서, 이때 상기 아미노산 변화는 EU 번호매김에 따라, 위치 252에서 Tyr, 위치 254에서 Thr, 및 위치 256에서 Glu의 치환을 포함하는, 단백질.

**청구항 45**

청구항 43에 있어서, 이때 상기 아미노산 변화는 EU 번호매김에 따라, 위치 428에서 Leu 및 위치 434에서 Ser의 치환을 포함하는, 단백질.

**청구항 46**

청구항 43에 있어서, 이때 상기 아미노산 변화는 EU 번호매김에 따라, 위치 434에서 Ser 또는 Ala의 치환을 포함하는, 단백질.

**청구항 47**

청구항 29 내지 46중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 트란스페린 수용체 (TfR)에 특이적으로 결합하는, 단백질.

**청구항 48**

청구항 47에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김에 따라, 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421로 구성된 군에서 선택된 위치에서 최소한 2개의 치환을 포함하는, 단백질.

**청구항 49**

청구항 48에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 이들 위치에서 최소한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 치환을 포함하는, 단백질.

**청구항 50**

청구항 48 또는 49에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김에 따라, 위치 380, 391, 392, 및 415를 포함하는 위치에서 1, 2, 3, 또는 4개의 치환을 더 포함하는, 단백질.

**청구항 51**

청구항 48 내지 50중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김에 따라 위치 414, 424, 및 426을 포함하는 위치에서 1, 2, 또는 3개의 치환을 더 포함하는, 단백질.

**청구항 52**

청구항 48 내지 51중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 388에서 Trp을 포함하는, 단백질.

**청구항 53**

청구항 48 내지 52중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 421에서 방향족 아미노산을 포함하는, 단백질.

**청구항 54**

청구항 53에 있어서, 이때 위치 421에서 방향족 아미노산은 Trp 또는 Phe인, 단백질.

**청구항 55**

청구항 48 내지 54중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 최소한 하나의 위치를 포함하는 단백질: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.

**청구항 56**

청구항 55에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음 위치에서 선택된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개 위치를 포함하는, 단백질: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다

**청구항 57**

청구항 56에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 11개의 위치를 포함하는, 단백질: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다

**청구항 58**

청구항 56 또는 57에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 아미노산 111-217에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 CH3 도메인을 갖는, 단백질.

**청구항 59**

청구항 58에 있어서, 이때 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 EU 색인에 따른 위치 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 및 426에 대응하는 위치중 최소한 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 위치의 잔기는 결손되거나 또는 치환되지 않는, 단백질.

**청구항 60**

청구항 58 또는 59에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 156-229중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 61**

청구항 60에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 157, 169, 181, 193, 205, 및 217중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 62**

청구항 60에 있어서, 이때 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 63**

청구항 60에 있어서, 이때 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 단백질.

**청구항 64**

청구항 47 내지 63중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 TfR의 정점 도메인에 특이적으로 결합하는, 단백질.

**청구항 65**

청구항 47 내지 64중 임의의 한 항에 있어서, 이때 TfR에 상기 단백질의 결합이 TfR에 트란스페린의 결합을 실질적으로 저해시키지 않는, 단백질.

**청구항 66**

청구항 47 내지 65중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하였을 때, 최소한 75%, 또는 최소한 80%, 85%, 90%, 92%, 또는 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는, 단백질.

**청구항 67**

청구항 66에 있어서, 이때 상기 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드인, 단백질.

**청구항 68**

청구항 47 내지 67중 임의의 한 항에 있어서, 이때 너로의 ERT 효소의 취입은 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 또는 TfR 결합을 결과하는 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 변형 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 최소한 10-배 더 큰,

단백질.

**청구항 69**

청구항 1 내지 68중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체에 결합되도록 변형되지 않고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합되도록 변형된, 단백질.

**청구항 70**

청구항 1 내지 68중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합되도록 변형되고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 BBB 수용체에 결합되도록 변형되지 않는, 단백질.

**청구항 71**

청구항 1 내지 70중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는, 단백질.

**청구항 72**

ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드에 있어서, 이때 상기 Fc 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드로의 이형이량체화를 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는, 폴리펩티드.

**청구항 73**

청구항 72에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 이두론에이트 2-술폰타제 (IDS), IDS 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 폴리펩티드.

**청구항 74**

청구항 72에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 N-술폰글루코사민 술폰히드로라제 (SGSH), SGSH 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 폴리펩티드.

**청구항 75**

청구항 72에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는 산 스펅고미엘리나제 (ASM), ASM 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 폴리펩티드.

**청구항 76**

청구항 72에 있어서, 이때 상기 ERT 효소는  $\beta$ -글루코세레브로시다제 (GBA), GBA 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편인, 폴리펩티드.

**청구항 77**

청구항 72 내지 76중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드인, 폴리펩티드.

**청구항 78**

청구항 77에 있어서, 이때 상기 융합 폴리펩티드는 N-말단에서부터 C-말단 방향으로: ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편; 폴리펩티드 링커; 그리고 제 1 Fc 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 79**

청구항 72 내지 78중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김에 따라 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 함유하는, 폴리펩티드.

**청구항 80**

청구항 79에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 115, 117, 231, 232, 235, 및 236중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 81**

청구항 79에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 149 및 150중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 82**

청구항 72 내지 78중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 함유하는, 폴리펩티드.

**청구항 83**

청구항 82에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 84**

청구항 82에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 152-155중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 85**

청구항 72 내지 84중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 폴리펩티드는 다른 Fc 폴리펩티드를 더 포함하는, 폴리펩티드.

**청구항 86**

청구항 72 내지 84중 임의의 한 항에 따른 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 87**

청구항 86의 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 벡터.

**청구항 88**

청구항 86의 폴리뉴클레오티드, 또는 청구항 87의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 89**

청구항 88에 있어서, 또다른 Fc 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함하는, 숙주 세포.

**청구항 90**

ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드를 생산하는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 86에 따른 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 폴리펩티드가 발현되는 조건하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 91**

리소좀 저장 장애 (LSD)를 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 1 내지 71중 임의의 한 항에 따른 단백질, 또는 청구항 72 내지 85중 임의의 한 항에 따른 폴리펩티드를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 92**

LSD를 앓는 환자에게서 독성 대사 산물의 축적을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 청구항 1 내지 71중

임의의 한 항에 따른 단백질, 또는 청구항 72 내지 85중 임의의 한 항에 따른 폴리펩티드를 당해 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 93**

청구항 91 또는 92에 있어서, 이때 상기 LSD는 Hunter 증후군이며, 상기 ERT 효소는 IDS인, 방법.

**청구항 94**

청구항 93에 있어서, 이때 상기 독성 대사 산물은 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드 및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드를 포함하는, 방법.

**청구항 95**

청구항 91 또는 92에 있어서, 이때 상기 LSD는 Sanfilippo 증후군 A이며, 상기 ERT 효소는 SGSH인, 방법.

**청구항 96**

청구항 95에 있어서, 이때 상기 독성 대사 산물은 헤파린 술페이트-유래된 올리고사카라이드를 포함하는, 방법.

**청구항 97**

청구항 91 또는 92에 있어서, 이때 상기 LSD는 Niemann-Pick 질환이며, 상기 ERT 효소는 ASM인, 방법.

**청구항 98**

청구항 97에 있어서, 이때 상기 독성 대사 산물은 스펅고미엘린을 포함하는, 방법.

**청구항 99**

청구항 91 또는 92에 있어서, 이때 상기 LSD는 Gaucher 질환 또는 Parkinson 질환이며, 상기 ERT 효소는 GBA인, 방법.

**청구항 100**

청구항 99에 있어서, 이때 상기 독성 대사 산물은 글루코실세라미드를 포함하는, 방법.

**청구항 101**

청구항 1 내지 71중 임의의 하나의 단백질, 또는 청구항 72 내지 85중 임의의 하나의 폴리펩티드, 그리고 약제학적으로 수용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 102**

IDS 활성을 측정하기 위하여 기질 축적을 모니터링하는 방법에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

(a) 분석될 글리코사미노글리칸 (GAG) 용액을 얻기 위해, 개방된 미세소포를 파괴하기 위해, 청구항 2 내지 4, 청구항 14 내지 41, 그리고 청구항 43 내지 71중 임의의 한 항에 따른 단백질, 청구항 72 내지 73, 청구항 77 내지 80, 청구항 82 내지 83, 그리고 청구항 85중 임의의 한 항에 따른 폴리펩티드가 투여된 대상으로부터의 세포 또는 조직 샘플 안에 세포를 파괴하고;

(b) 최소한 하나의 헤파린분해효소 및 콘드로이티나제로 GAG 용액을 절단하여, GAG-유래된 디사카라이드를 획득하고;

(c) 상기 GAG-유래된 디사카라이드를 질량분석법에 의해 분석하고; 그리고

(d) 헤파린 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준을 측정하고, 이때 IDS 활성이 결여된 대조군과 비교하였을 때, 헤파린 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드 수준의 감소는 대조군과 비교하여 당해 샘플 안에 IDS 활성이 증가했음을 나타낸다.

**청구항 103**

청구항 102에 있어서, 이때 세포 또는 미세소포를 파괴하는 단계는 최소한 하나의 냉동-해동 주기 및/또는 최소

한 하나의 초음파분해 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 104**

청구항 103에 있어서, 이때 상기 세포는 조직 샘플의 것이며, 상기 방법은 최소한 3, 4, 또는 5회의 냉동-해동 주기를 포함하는, 방법.

**청구항 105**

청구항 102 내지 104중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상은 IDS 활성이 결여된 마우스인, 방법.

**청구항 106**

청구항 102 내지 104중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상은 비-인간 영장류인, 방법.

**청구항 107**

청구항 102 내지 104중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상은 Hunter 증후군을 갖는 인간 환자인, 방법.

**청구항 108**

SGSH 활성을 측정하기 위하여 기질 축적을 모니터링하는 방법에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

- (a) 분석될 글리코사미노글리칸 (GAG) 용액을 얻기 위해, 개방된 미세소포를 파괴하기 위해, 청구항 5 내지 7, 청구항 14 내지 33, 청구항 35, 청구항 37 내지 40, 그리고 청구항 42 내지 71중 임의의 한 항에 따른 단백질, 또는 청구항 72, 청구항 74, 청구항 77 내지 79, 청구항 81 내지 82, 그리고 청구항 84 내지 85중 임의의 한 항에 따른 폴리펩티드가 투여된 대상으로부터의 세포 또는 조직 샘플 안에 세포를 파괴하고;
- (b) 최소한 하나의 헤파린분해효소로 GAG 용액을 절단하여, GAG-유래된 디사카라이드를 획득하고;
- (c) 상기 GAG-유래된 디사카라이드를 질량분석법에 의해 분석하고; 그리고
- (d) 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준을 측정하고, 이때 SGSH 활성이 결여된 대조군과 비교하였을 때, 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드 수준의 감소는 대조군과 비교하여 당해 샘플 안에 SGSH 활성이 증가했음을 나타낸다.

**청구항 109**

청구항 108에 있어서, 이때 세포 또는 미세소포를 파괴하는 단계는 최소한 하나의 냉동-해동 주기 및/또는 최소한 하나의 초음파분해 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 110**

청구항 109에 있어서, 이때 상기 세포는 조직 샘플의 것이며, 상기 방법은 최소한 3, 4, 또는 5회의 냉동-해동 주기를 포함하는, 방법.

**청구항 111**

청구항 108 내지 110중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상은 SGSH 활성이 결여된 마우스인, 방법.

**청구항 112**

청구항 108 내지 110중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상은 비-인간 영장류인, 방법.

**청구항 113**

청구항 108 내지 110중 임의의 한 항에 있어서, 이때 대상은 Sanfilippo 증후군 A를 갖는 인간 환자인, 방법.

**청구항 114**

포유류의 BBB를 가로질러 제제를 운송하는 방법에 있어서, 상기 방법은 약 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 TfR에 결합하는 단백질에 BBB를 노출시키는 것을 포함하며 이때 상기 단백질은 상기 제제에 연계되어, BBB를 가

로질러 연계된 제제를 운송하는, 방법.

**청구항 115**

청구항 114에 있어서, 이때 일부 구체예들에서, 포유류 뇌에서 상기 제제의 최대 농도 ( $C_{max}$ )가 개선되는, 방법.

**청구항 116**

청구항 114 또는 115에 있어서, 이때 상기 제제는 LSD를 치료하는데 유용한, 방법.

**청구항 117**

LSD를 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 포유류에게 TfR에 약 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 결합하는 단백질을 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 단백질은 LSD를 치료하는 제제에 연계되고, 이로 인하여 당해 포유류의 뇌에 상기 제제를 노출시키는, 방법.

**청구항 118**

청구항 114 내지 117중 임의의 한 항에 있어서, 이때 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 더 약한 친화력으로 TfR에 결합하는 기준 단백질에 연계된 제제와 비교하였을 때, 뇌에서 당해 제제의  $C_{max}$ 를 개선시키는, 방법.

**청구항 119**

청구항 114 내지 118중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 더 약한 친화력으로 TfR에 결합하는 기준 단백질에 연계된 제제와 비교하였을 때, 포유류에서 치료요법적 효과 농도에서 당해 제제의  $C_{max}$ 를 개선시키는, 방법.

**청구항 120**

청구항 118 내지 119중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 기준 단백질은 약 600 nM, 또는 이보다 더 약한 친화력으로 TfR에 결합하는, 방법.

**청구항 121**

청구항 114 내지 120중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 TfR은 영장류 TfR인, 방법.

**청구항 122**

청구항 121에 있어서, 이때 상기 영장류 TfR은 인간 TfR인, 방법.

**청구항 123**

청구항 114 내지 122중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 TfR 정점 도메인에 결합하는, 방법.

**청구항 124**

청구항 114 내지 123중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 약 100 nM 내지 약 200 nM의 친화력으로 TfR에 결합하는, 방법.

**청구항 125**

청구항 114 내지 124중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 약 110 nM 내지 약 150 nM의 친화력으로 TfR에 결합하는, 방법.

**청구항 126**

청구항 119 내지 125중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제제의 치료요법적으로 효과적인 농도는 포유류에서 LSD의 하나 또는 그 이상의 증상을 치료하는 농도인, 방법.

**청구항 127**

청구항 114 내지 126중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제제는 단백질 대체 치료제인, 방법.

**청구항 128**

청구항 114 내지 127중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제제 또는 단백질 대체 치료제는 효소인, 방법.

**청구항 129**

청구항 128에 있어서, 이때 상기 효소는 당해 효소가 기준 단백질에 연계된 경우와 비교하였을 때, 당해 효소가 상기 단백질에 연계될 때, LSD를 앓는 포유류의 뇌에서 독성 대사 산물의 축적을 훨씬 더 큰 수준으로 감소시키는, 방법.

**청구항 130**

청구항 128 또는 129에 있어서, 이때 상기 효소는 IDS이며, 상기 LSD는 Hunter 증후군인, 방법.

**청구항 131**

청구항 130에 있어서, 이때 상기 독성 대사 산물은 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드 및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드를 포함하는, 방법.

**청구항 132**

청구항 128 또는 129에 있어서, 이때 상기 효소는 SGSH이며, 상기 LSD는 Sanfilippo 증후군 A인, 방법.

**청구항 133**

청구항 128 또는 129에 있어서, 이때 상기 효소는 ASM이며, 상기 LSD는 Niemann-Pick 질환인, 방법.

**청구항 134**

청구항 128 또는 129에 있어서, 이때 상기 효소는 GBA이며, 상기 LSD는 Gaucher 질환인, 방법.

**청구항 135**

청구항 114 내지 126중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 제제는 항체 가변 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 136**

청구항 135에 있어서, 이때 상기 제제는 항체 단편을 포함하는, 방법

**청구항 137**

청구항 136에 있어서, 이때 상기 제제는 Fab 또는 scFv를 포함하는 방법.

**청구항 138**

청구항 114 내지 137중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 TfR에 결합할 수 있는 비-고유의 결합 부위를 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드인, 방법.

**청구항 139**

청구항 114 내지 137중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단백질은 TfR에 특이적으로 결합하는 항체 가변 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 140**

청구항 139에 있어서, 이때 상기 단백질은 항체 단편을 포함하는, 방법

**청구항 141**

청구항 140에 있어서, 이때 상기 제제는 Fab 또는 scFv를 포함하는 방법.

**청구항 142**

청구항 114 내지 141중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 체제에 연계된 단백질은 약제학적 담체의 일부분으로 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2017년 10월 2일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호. 62/566,898, 2017년 11월 8일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호. 62/583,276, 2018년 2월 5일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호. 62/626,365, 2018년 5월 30일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호. 62/678,183, 그리고 2018년 8월 22일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호. 62/721,396에 대하여 우선권을 주장하며, 이의 내용은 모든 목적으로 이들의 전문이 본원의 참고자료에 편입된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 전술한 ASCII 사본은 2018년 9월 28일자로 생성되었으며, 102342-000350PC-1103949\_SL.txt 이름으로 불리며, 크기는 580,464 바이트이다.

**배경 기술**

[0005] 배경

[0006] 리소좀 저장 장애 (LSDs)는 리소좀 기능의 결함으로 인한 상대적으로 희귀한 유전 대사 질환이다. LSDs는 전형적으로 리소좀에서 대사 산물의 분해에 참여하는 단일 효소의 결핍에 의해 야기된다. 효소 활동 부족으로 인한 산물 축적은 다양한 장기 시스템에 영향을 미치며, 심각한 증상과 조기 사망을 초래할 수 있다. LSDs의 대다수는 또한 진행성 신경퇴행, 중증 인지 손상에서부터 간질성, 거동 장애 및 정신 장애에 이르는 중요한 신경학적 구성 요소를 갖는다. LSD에서 결핍된 재조합 형태의 효소는 장애를 치료하는데 사용될 수 있지만, 이러한 요법은 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로 질러 재조합 효소를 전달하는데 어려움으로 인해 뇌에 거의 영향을 미치지 않을 수 있다.

[0007] 요약

[0008] 효소 대체 요법 (ERT) 효소를 포함하는 융합 단백질 및 리소좀 저장 장애 (LSDs)를 치료하는데 이의 사용 방법을 본원에서 제공한다

[0009] 일부 측면들에서, 본원에서는 다음을 포함하는 단백질이 제공된다:

[0010] (a) ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 제 1 Fc 폴리펩티드; 그리고

[0011] (b) 상기 제 1 Fc 폴리펩티드와 Fc 이량체(dimer)를 형성하는 제 2 Fc 폴리펩티드.

[0012] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는다.

[0013] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 이두론에이트 2-설퍼타제 (IDS), IDS 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 N-설포글루코사민 술포히드로라제 (SGSH), SGSH 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 산 스펅고미엘리나제 (ASM), ASM 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편

이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0016] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는  $\beta$ -글루코세레브로시다제 (GBA), GBA 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0017] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 링커는 연성(flexible) 폴리펩티드 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 연성 폴리펩티드 링커는 글리신-프부 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 글리신-프부 링커는 G<sub>4</sub>S (서열 번호: 239) 또는 (G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub> (서열 번호: 240)이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 대하여 화학적 가교제에 의해 연계되지 않으며, 가령, 상기 융합 폴리펩티드는 비-펩티드 결합 또는 비-폴리펩티드 링커를 보유하지 않는다.
- [0018] 특정 구체예들에서, 상기 융합 폴리펩티드는 N-말단에서부터 C-말단 방향으로: ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편; 폴리펩티드 링커; 그리고 제 1 Fc 폴리펩티드를 포함한다.
- [0019] 일부 구체예들에서, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 링커는 연성 폴리펩티드 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 연성 폴리펩티드 링커는 글리신-프부 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 글리신-프부 링커는 G<sub>4</sub>S (서열 번호: 239) 또는 (G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub> (서열 번호: 240)이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 대하여 화학적 가교제에 의해 연계되지 않으며, 가령, 상기 융합 폴리펩티드는 비-펩티드 결합 또는 비-폴리펩티드 링커를 보유하지 않는다.
- [0020] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 상기 ERT 효소에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된다.
- [0021] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 상기 ERT 효소에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된다.
- [0022] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 하나의 ERT 효소에 연계되고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 또다른 ERT 효소에 연계된다.
- [0023] 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 단일 ERT 효소를 포함하며, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단은 상기 ERT 효소에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 2개의 ERT 효소 (가령, 정확히 2개의 ERT 효소)를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 정확히 1개 또는 정확히 2개의 ERT 효소, 효소 변이체들, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편들을 포함한다.
- [0024] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이며, 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이다.
- [0025] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및 제 2 Fc 폴리펩티드는 각각 이형이량체화를 촉진시키는 변형을 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 이량체는 Fc 이형이량체다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드들 중 하나는 T366W 치환을 갖고, 또다른 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환(EU 번호매김에 따름)을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 보유하고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 117, 232, 및 236중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 보유하고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 보유한다. 일

부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0026] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 고유의 FcRn 결합 부위를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및 제 2 Fc 폴리펩티드는 작동체(effector) 기능을 갖지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 234에서 Ala 및 위치 235에서 Ala의 치환이다(EU 번호매김에 따름). 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 329에서 Gly의 치환(EU 번호매김에 따름)을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 SGSH에 연계되며, 서열 번호: 149, 150, 152, 및 153중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0027] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 서열과 비교하여, 혈청 반감기를 연장시키는 아미노산 변화(changes)를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 아미노산 변화는 위치 252에서 Tyr, 위치 254에서 Thr, 및 위치 256에서 Glu (EU 번호매김에 따름)의 치환을 포함한다. 대안으로, 다른 구체예들에서, 상기 아미노산 변화는 위치 428에서 Leu 및 위치 434에서 Ser (EU 번호매김에 따름)의 치환을 포함한다. 대안으로, 추가 구체예들에서, 상기 아미노산 변화는 위치 434에서 Ser 또는 Ala(EU 번호매김에 따름)의 치환을 포함한다.
- [0028] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 트랜스페린 수용체 (TfR)에 특이적으로 결합한다.
- [0029] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421, (EU 번호매김에 따름)로 구성된 군에서 선택된 위치에서 최소한 2개의 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 이들 위치에서 최소한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 치환을 포함한다.
- [0030] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 380, 391, 392, 및 415 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 3, 또는 4개의 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 414, 424, 및 426 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 또는 3개의 치환을 더 포함한다.
- [0031] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 388에서 Trp을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 위치 421에서 방향족 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 위치 421에서 방향족 아미노산은 Trp 또는 Phe이다.
- [0032] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 최소한 하나의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0033] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음 위치에서 선택된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0034] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 11개의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0035] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 아미노산 111-217에 대하여 최소한 85% 동일성(identity), 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 CH3 도메인을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티

드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 156-229중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 EU 색인에 따른 위치 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 및 426에 대응하는 위치중 최소한 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 위치의 잔기는 결손되거나 또는 치환되지 않는다.

[0036] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 181의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 231의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 231의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 TfR의 정점 도메인에 결합한다. 일부 구체예들에서, TfR에 상기 단백질의 결합이 TfR에 트란스페린의 결합을 실질적으로 저해시키지 않는다.

[0041] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하였을 때, 최소한 75%, 또는 최소한 80%, 85%, 90%, 92%, 또는 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드이다.

[0042] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소의 뇌로의 취입(uptake) (가령, 본원에서 기술된 것과 같은 적절한 동물 모델을 이용하여)은 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드 없는 ERT 효소의 취입, 또는 TfR 결합을 결과하는 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 변형 없이, ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 훨씬 더 크다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소의 뇌로의 취입은 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 또는 TfR 결합을 결과하는 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드의 변형 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100-배 더 크다.

[0043] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체에 결합하도록 변형되지 않고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합하도록 변형된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합하도록 변형되고, 제 2 Fc 폴리펩티드는 BBB 수용체에 결합하도록 변형되지 않는다.

[0044] 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는다.

[0045] 일부 측면들에서, ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드가 본원에 제공되며, 이때 상기 Fc 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드로의 이형이량체화를 촉

진시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다.

- [0046] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 IDS, IDS 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0047] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 SGSH, SGSH 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0048] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 ASM, ASM 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0049] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 GBA, GBA 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0050] 일부 구체예들에서, 상기 1 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계된 융합 폴리펩티드다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 링커는 연성 폴리펩티드 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 연성 폴리펩티드 링커는 글리신-프부 링커다. 일부 구체예들에서, 상기 글리신-프부 링커는 G<sub>4</sub>S (서열 번호: 239) 또는 (G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub> (서열 번호: 240)이다. 일부 구체예들에서, 상기 2 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, 상기 ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 대하여 화학적 가교제에 의해 연계되지 않으며, 가령, 상기 융합 폴리펩티드는 비-펩티드 결합 또는 비-폴리펩티드 링커를 보유하지 않는다.
- [0051] 특정 구체예들에서, 상기 융합 폴리펩티드는 N-말단에서부터 C-말단 방향으로: ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편; 폴리펩티드 링커; 그리고 제 1 Fc 폴리펩티드를 포함한다.
- [0052] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환 (EU 번호매김에 따름)을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 115, 117, 231, 232, 235, 및 236중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 149 및 150중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 152-155중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 또다른 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환 또는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 함유하고, 상기 ERT 효소-Fc 융합 폴리펩티드와의 Fc 이량체를 형성한다.
- [0053] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 고유의 FcRn 결합 부위를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 갖지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 234에서 Ala 및 위치 235에서 Ala의 치환이다(EU 번호매김에 따름). 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 329에서 Gly의 치환(EU 번호매김에 따름)을 더 포함한다.
- [0054] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 서열과 비교하여, 혈청 반감기를 연장시키는 아미노산 변화를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 아미노산 변화는 위치 252에서 Tyr, 위치 254에서 Thr, 및 위치 256에서 Glu (EU 번호매김에 따름)의 치환을 포함한다.
- [0055] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합한다.
- [0056] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421 (EU 번호매김에 따름)로 구성된 군에서 선택된 위치에서 최소한 2개의 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 이들 위치에서 최소한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 치환을 포함한다.

- [0057] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 380, 391, 392, 및 415 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 3, 또는 4개의 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 414, 424, 및 426 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 또는 3개의 치환을 더 포함한다.
- [0058] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 388에서 Trp을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 421에서 방향족 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 위치 421에서 방향족 아미노산은 Trp 또는 Phe이다.
- [0059] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 최소한 하나의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0060] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 다음 위치에서 선택된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0061] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 11개의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0062] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90중 임의의 하나의 아미노산 111-217에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 CH3 도메인을 갖는다. 일부 구체예들에서, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90중 임의의 하나의 EU 색인에 따른 위치 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 및 426에 대응하는 위치중 최소한 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 위치의 잔기는 결손되거나 또는 치환되지 않는다.
- [0063] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 TfR의 정점 도메인에 결합한다. 일부 구체예들에서, TfR에 상기 단백질의 결합이 TfR에 트랜스페린의 결합을 실질적으로 저해시키지 않는다.
- [0064] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하였을 때, 최소한 75%, 또는 최소한 80%, 85%, 90%, 92%, 또는 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드이다.
- [0065] 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는다.
- [0066] 일부 구체예들에서, ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 이때 상기 Fc 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드로의 이형이량체화를 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 본원에서 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에서 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 숙주 세포는 또다른 Fc 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술하는 폴리펩티드를 만드는 방법을 본원에서 제공하는데, 이 방법은 당해 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 폴리펩티드가 발현되는 조건하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.
- [0067] 일부 측면들에서, 다음을 포함하는 단백질이 본원에서 제공된다:
- [0068] (a) TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 1 폴리펩티드 쇠;
- [0069] (b) Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 2 폴리펩티드 쇠, 이때 상기 제 1 및 제 2 폴리펩티드 쇠는Fc 이량체를 형성하고; 그리고
- [0070] (c) (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 또는 (b) Fc 폴리펩티드에 연계된 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편,

- [0071] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 IDS, IDS 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0072] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 SGSH, SGSH 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0073] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 ASM, ASM 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0074] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 GBA, GBA 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0075] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (b)의 Fc 폴리펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 BBB 수용체에 결합되도록 변형되지 않는다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드이다.
- [0076] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 또는 (b)의 Fc 폴리펩티드에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 연계(가령, 융합된)되어 융합 폴리펩티드를 형성한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 링커는 연성 폴리펩티드 링커이다. 일부 구체예들에서, 상기 연성 폴리펩티드 링커는 글리신-프부 링커이다. 일부 구체예들에서, 상기 글리신-프부 링커는  $G_4S$  (서열 번호: 239) 또는  $(G_4S)_2$  (서열 번호: 240)이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 또는 (b)의 Fc 폴리펩티드에 화학적 가교제에 의해 연계되지 않는데, 가령, 상기 융합 폴리펩티드는 비-펩티드 결합 또는 비-폴리펩티드 링커를 함유하지 않는다.
- [0077] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단 또는 (b)의 Fc 폴리펩티드의 N-말단에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드의 C-말단 또는 (b)의 Fc 폴리펩티드의 C-말단에 연계된다.
- [0078] 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 2개의 ERT 효소를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나의 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드에 연계되고, 또다른 ERT 효소는 (b)의 Fc 폴리펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 각각의 Fc 폴리펩티드들의 N-말단 모두에 연계되거나, 또는 C-말단 모두에 연계된다. 일부 구체예들에서, 하나의 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단에 연계되고, 또다른 ERT 효소는 (b)의 Fc 폴리펩티드의 C-말단에 연계된다. 일부 구체예들에서, 하나의 ERT 효소는 (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드의 C-말단에 연계되고, 또다른 ERT 효소는 (b)의 Fc 폴리펩티드의 N-말단에 연계된다.
- [0079] 일부 구체예들에서, (a) 및 (b)의 Fc 폴리펩티드들은 이형이량체화를 촉진시키는 변형을 각각 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드들중 하나는 T366W 치환을 갖고, 또다른 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환(EU 번호매김에 따름)을 갖는다. 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 함유하고, (b)의 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 함유한다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 117, 232, 및 236중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드는 T366S, L368A, 및 Y407V 치환을 함유하고, (b)의 Fc 폴리펩티드는 T366W 치환을 함유한다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0080] 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 (b)의 Fc 폴리펩티드는 고유의 FcRn 결합 부위를 포함한다. 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드와 (b)의 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 갖지 않는다. 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 (b)의 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 234에서 A1a 및 위치 235에서 A1a

의 치환이다(EU 번호매김에 따름). 일부 구체예들에서, 작동체 기능을 감소시키는 변형은 위치 329에서 Gly의 치환(EU 번호매김에 따름)을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 IDS에 연계되며, 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, (b)의 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소 SGSH에 연계되며, 서열 번호: 149, 150, 152, 및 153중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0081] 일부 구체예들에서, (a)의 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 (b)의 Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 서열과 비교하여, 혈청 반감기를 연장시키는 아미노산 변화를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 아미노산 변화는 위치 252에서 Tyr, 위치 254에서 Thr, 및 위치 256(EU 번호매김에 따름)에서 Glu의 치환을 포함한다.
- [0082] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421 (EU 번호매김에 따름)로 구성된 군에서 선택된 위치에서 최소한 2개의 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 이들 위치에서 최소한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 치환을 포함한다.
- [0083] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 380, 391, 392, 및 415 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 3, 또는 4개의 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 414, 424, 및 426 (EU 번호매김에 따름)을 포함하는 위치에서 1, 2, 또는 3개의 치환을 더 포함한다.
- [0084] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 388에서 Trp를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 421에서 방향족 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 위치 421에서 방향족 아미노산은 Trp 또는 Phe이다.
- [0085] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 최소한 하나의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0086] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0087] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 11개의 위치를 포함한다: 위치 380은 Trp, Leu, 또는 Glu이며; 위치 384는 Tyr 또는 Phe이며; 위치 386은 Thr이며; 위치 387은 Glu이며; 위치 388은 Trp이며; 위치 389는 Ser, Ala, Val, 또는 Asn이며; 위치 390은 Ser 또는 Asn이며; 위치 413은 Thr 또는 Ser이며; 위치 415는 Glu 또는 Ser이며; 위치 416은 Glu이며; 그리고 위치 421은 Phe이다.
- [0088] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 아미노산 111-217에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 CH3 도메인을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 156-229중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90, 151, 및 156-229중 임의의 하나의 EU 색인에 따른 위치 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 및 426에 대응하는 위치중 최소한 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 위치의 잔기는 결손되거나 또는 치환되지 않는다.
- [0089] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 169의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 181의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0090] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드 쇠는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드 쇠는 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드 쇠는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산

산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0091] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 231의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 231의 아미노산 서열을 포함한다..
- [0092] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 228)의 아미노산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나 (가령, 서열 번호: 229)의 아미노산 서열을 포함하고, 제 2 폴리펩티드쇄는 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0093] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 TfR의 정점 도메인에 결합한다. 일부 구체예들에서, TfR에 상기 단백질의 결합이 TfR에 트란스페린의 결합을 실질적으로 저해시키지 않는다.
- [0094] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드와 비교하였을 때, 최소한 75%, 또는 최소한 80%, 85%, 90%, 92%, 또는 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드이다.
- [0095] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소의 뇌로의 취입 (가령, 본원에서 기술된 것과 같은 적절한 동물 모델을 이용하여)은 상기 Fc 폴리펩티드 없는 ERT 효소의 취입, 또는 TfR 결합을 결과하는 Fc 폴리펩티드의 변형 없이, ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 훨씬 더 크다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소의 뇌로의 취입은 Fc 폴리펩티드 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 또는 TfR 결합을 결과하는 Fc 폴리펩티드의 변형 없는 ERT 효소의 취입과 비교하였을 때, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100-배 더 크다.
- [0096] 일부 측면들에서, LSD를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 상기에서 기술된 단백질 또는 폴리펩티드를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자에게서 독성 대사 산물의 축적을 감소시키고, 가령, 환자의 뇌 및/또는 뇌척수액 (CSF) 안에 독성 대사 산물이 감소된다.
- [0097] 관련된 측면들에서, LSD를 앓는 환자에게서 독성 대사 산물의 축적을 감소시키는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 상기에서 기술된 단백질 또는 폴리펩티드를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 뇌 및/또는 CSF에서 독성 대사 산물의 축적을 감소시킨다.
- [0098] 일부 구체예들에서, 상기 LSD는 Hunter 증후군이며, 상기 ERT 효소는 IDS이다. 일부 구체예들에서, 상기 독성 대사 산물은 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드 및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드를 포함한다.
- [0099] 일부 구체예들에서, 상기 LSD는 Sanfilippo 증후군 A이며, 상기 ERT 효소는 SGSH이다. 일부 구체예들에서, 상기 독성 대사 산물은 헤파란 술페이트-유래된 올리고사카라이드 (가령, 헥사사카라이드)이다.
- [0100] 일부 구체예들에서, 상기 LSD는 Niemann-Pick 질환이며, 상기 ERT 효소는 ASM이다. 일부 구체예들에서, 상기 독성 대사 산물은 스펅고미엘린이다.
- [0101] 일부 구체예들에서, 상기 LSD는 Gaucher 질환 또는 Parkinson 질환이며, 상기 ERT 효소는 GBA이다. 일부 구체예들에서, 상기 독성 대사 산물은 글루코실세라미드이다.
- [0102] 일부 구체예들에서, 독성 대사 산물의 총량은 상기 단백질 또는 폴리펩티드 부재시 당해 독성 대사 산물의 총량과 비교하였을 때, 최소한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 감소된다. ERT 효소 활성 및 기질 축적을 측정하기 위한 예시적인 검정이 본원에서 기술된다.
- [0103] 일부 측면들에서, 상기에서 기술된 단백질 또는 폴리펩티드와 약제학적으로 수용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다.
- [0104] 일부 측면들에서, IDS 활성을 측정하기 위하여 기질 축적을 모니터링하는 방법이 본원에서 제공되며, 상기 방법은 다음을 포함한다:

- [0105] (a) 분석될 글리코사미노글리칸 (GAG) 용액을 얻기 위해, 개방된 미세소포를 파괴하기 위해, 상기 기술된 바와 같이 단백질 또는 폴리펩티드를 투여받은 대상의 유체 샘플 안에 세포 또는 조직 샘플 또는 미세소포 안의 세포를 파괴하는 단계;
- [0106] (b) 최소한 하나의 헤파린분해효소 (가령, 헤파린분해효소 I, 헤파린분해효소 II, 및 헤파린분해효소 III) 및 콘드로이티나제 B로 GAG 용액을 절단하여, GAG-유래된 디사카라이드를 획득하고;
- [0107] (c) 상기 GAG-유래된 디사카라이드를 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 분석하고; 그리고
- [0108] (d) 헤파란 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준을 측정하고, 이때 IDS 활성이 결여된 대조군과 비교하였을 때, 헤파란 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드 수준의 감소는 대조군과 비교하여 당해 샘플 안에 IDS 활성이 증가했음을 나타낸다.
- [0109] 일부 구체예들에서, 세포 또는 미세소포를 파괴하는 단계는 최소한 하나의 냉동-해동 주기 및/또는 최소한 하나의 초음파분해 단계를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 조직 샘플의 것이며, 상기 방법은 최소한 3, 4, 또는 5회의 냉동-해동 주기를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 IDS 활성이 결여된 마우스다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 비-인간 영장류이다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 Hunter 증후군을 갖는 인간 환자다.
- [0110] 일부 구체예들에서, 헤파란 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준은 IDS 활성이 결여된 대조군에서의 헤파란 술페이트-및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드 수준과 비교하였을 때, 최소한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 감소된다. 일부 구체예들에서, 대조군은 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 투여전, 당해 대상으로부터 획득된 동일한 조직 유형의 세포의 세포 또는 조직 샘플이다. 일부 구체예들에서, 대조군은 IDS 활성이 결여된 것으로 알려진 동일한 조직 유형의 세포 또는 조직 샘플이다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질 또는 폴리펩티드는 대조군에서 IDS 활성과 비교하였을 때, 당해 샘플 안에 IDS 활성은 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100-배 증가시킨다.
- [0111] 다른 측면들에서, SGSH 활성을 평가하기 위하여 기질 축적을 모니터링하는 방법이 본원에서 제공되며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0112] (a) 분석될 글리코사미노글리칸 (GAG) 용액을 얻기 위해, 개방된 미세소포를 파괴하기 위해, 상기 기술된 바와 같이 단백질 또는 폴리펩티드를 투여받은 대상의 유체 샘플 안에 세포 또는 조직 샘플 또는 미세소포 안의 세포를 파괴하는 단계;
- [0113] (b) 최소한 하나의 헤파린분해효소로 GAG 용액을 절단하여, GAG-유래된 디사카라이드를 획득하고;
- [0114] (c) 상기 GAG-유래된 디사카라이드를 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 분석하고; 그리고
- [0115] (d) 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준을 측정하고, 이때 SGSH 활성이 결여된 대조군과 비교하였을 때, 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드 수준의 감소는 대조군과 비교하여 당해 샘플 안에 SGSH 활성이 증가했음을 나타낸다.
- [0116] 일부 구체예들에서, 세포 또는 미세소포를 파괴하는 단계는 최소한 하나의 냉동-해동 주기 및/또는 최소한 하나의 초음파분해 단계를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 조직 샘플의 것이며, 상기 방법은 최소한 3, 4, 또는 5회의 냉동-해동 주기를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 SGSH 활성이 결여된 마우스다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 비-인간 영장류이다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 Sanfilippo 증후군 A를 갖는 인간 환자다.
- [0117] 일부 구체예들에서, 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준은 SGSH 활성이 결여된 대조군에서의 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드 수준과 비교하였을 때, 최소한 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 감소된다. 일부 구체예들에서, 대조군은 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 투여전, 당해 대상으로부터 획득된 동일한 조직 유형의 세포의 세포 또는 조직 샘플이다. 일부 구체예들에서, 대조군은 SGSH 활성이 결여된 것으로 알려진 동일한 조직 유형의 세포 또는 조직 샘플이다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질 또는 폴리펩티드는 대조군에서 SGSH 활성과 비교하였을 때, 당해 샘플 안에 SGSH 활성은 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100-배 증가시킨다.

- [0118] 다른 측면들에서, 포유류의 BBB를 가로질러 제제를 운송하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 TfR에 결합하는 단백질에 BBB를 노출시키는 것을 포함하며 이때 상기 단백질은 상기 제제에 연계되어, BBB를 가로질러 연계된 제제를 운송한다. 일부 구체예들에서, 포유류 뇌에서 상기 제제의 최대 농도 ( $C_{max}$ )가 개선된다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 LSD를 치료하는데 유용하다.
- [0119] 여전히 다른 측면들에서, LSD를 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 상기 방법은 포유류에게 TfR에 약 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 결합하는 단백질을 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 단백질은 LSD를 치료하는 제제에 연계되고, 이로 인하여 당해 포유류의 뇌에 상기 제제를 노출시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 더 약한 친화력으로 TfR에 결합하는 기준 단백질에 연계된 제제와 비교하였을 때, 뇌에서 당해 제제의  $C_{max}$ 를 개선시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 기준 단백질은 약 600 nM, 또는 이보다 더 약한 친화력으로 TfR에 결합한다.
- [0120] 일부 구체예들에서, 상기 TfR은 영장류 TfR이다. 일부 구체예들에서, 상기 영장류 TfR은 인간 TfR이다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 상기 TfR 정점 도메인에 결합한다.
- [0121] 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 약 100 nM 내지 약 200 nM의 친화력으로 TfR에 결합한다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 약 110 nM 내지 약 150 nM의 친화력으로 TfR에 결합한다.
- [0122] 일부 구체예들에서, 상기 제제의 치료요법적으로 효과적인 농도는 포유류에서 LSD의 하나 또는 그 이상의 증상을 치료하는 농도다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 단백질 대체 치료제다. 일부 구체예들에서, 상기 제제 또는 단백질 대체 치료제는 효소다.
- [0123] 일부 구체예들에서, 상기 효소는 당해 효소가 기준 단백질에 연계된 경우와 비교하였을 때, 당해 효소가 상기 단백질에 연계될 때, LSD를 앓는 포유류의 뇌에서 독성 대사 산물의 축적을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 IDS이며, 상기 LSD는 Hunter 증후군이다. 일부 구체예들에서, 상기 독성 대사 산물은 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드 및/또는 테르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 SGSH이며, 상기 LSD는 Sanfilippo 증후군 A이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 ASM이며, 상기 LSD는 Niemann-Pick 질환이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 GBA이며, 상기 LSD는 Gaucher 질환이다.
- [0124] 일부 구체예들에서, 상기 제제는 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 항체 단편을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 Fab 또는 scFv를 포함한다.
- [0125] 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 TfR에 결합할 수 있는 비-고유의 결합 부위를 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 TfR에 특이적으로 결합하는 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 항체 단편을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 Fab 또는 scFv를 포함한다.
- [0126] 일부 구체예들에서, 상기 제제에 연계된 당해 단백질은 약제학적으로 수용가능한 담체의 일부분으로써 투여된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0127] 도 1은 이두론에이트-2-술페타제 (IDS) 효소에 연계된 Fc 폴리펩티드와 트란스페린 수용체 (TfR)에 결합된 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 IDS-Fc 융합 단백질의 정제 및 분석을 나타낸다.
- 도 2는 도 1에서 분석된 IDS-Fc 융합 단백질의 결합 친화력 검정 결과는 상기 융합 단백질이 TfR에 결합함을 보여준다.
- 도 3은 도 1에 분석된 IDS-Fc 융합 단백질의 시험관 IDS 활성을 증명하는 데이터를 제공한다.
- 도 4는 IDS가 결여된 녹아웃(녹아웃) 세포는 LC-MS/MS 검정(assay)을 이용하여 평가하였을 때 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준이 증가되었으며, IDS 녹아웃 (KO) 세포에서 IDS 발현으로 당해 녹아웃 표현형을 구출한다는 것을 증명하는 데이터를 제공한다.
- 도 5a는 동일한 TfR-결합 Fc 폴리펩티드 (가령, CH3C.35.21.17)을 포함하는 N-말단 모노자임 또는 C-말단 모노자임으로써 IDS-Fc 융합 단백질은 IDS KO 세포에서 헤파린 술페이트 및 테르마탄 술페이트 축적을 역전시킴을 보여준다. 도 5b는 N-말단 모노자임 ("ETV:IDS 35.21.17")은 IDS에 대해 필적가능한 세포 효능을 갖는다는 것을 보여준다. 도 5c는 IDS-Fc 융합 단백질 ("ETV:IDS") 또는 IDS로 처리를 받은 MPS II 환자 섬유아세포에서

축적된 S<sup>35</sup>-설페이트 라벨된 단백질의 투여량-의존적 감소를 보여준다; n=8. 도 5d는 5mM M6P존재 또는 부재하에서 IDS-Fc 융합 단백질 ("ETV:IDS") 또는 IDS의 용량을 증가시키면서 치료를 받은 MPS II 환자 섬유아세포에서 S<sup>35</sup>-라벨된 단백질의 M6PR-의존적 제거 평가를 보여준다; n=3. 도 5c-5d: "ETV:IDS" = ETV:IDS 35.23.2; 그래프는 실험적 레플리케이트(replicates)에서 평균값 ± SEM를 나타낸다.

도 6은 비히클을 투여받은 야생형 (WT) 마우스, 또는 IDS 또는 IDS-Fc 융합 단백질 ("ETV:IDS")를 투여받은 IDS KO 마우스에서 시간 경과에 따라, 마우스 혈청내 헤파란 및 테르마탄 설페이트 수준을 설명하는 데이터를 제공한다. "ETV:IDS" = ETV:IDS 35.21.

도 7은 IDS KO 마우스의 말초 조직에서 디사카라이드 DOSO, DOAO, 및 D0a4의 집합 수준 ("전체 sGAG 수준"으로 지칭됨)은 40 mg/kg IDS-Fc 융합 단백질 ("ETV:IDS") 또는 5.3 mg/kg IDS의 단일 정맥내 주사-후 7일차에 평가되고, 비히클-처리된 IDS KO 및 야생형 마우스의 것과 비교됨을 보여주는 데이터를 제공한다; IDS KO 집단의 경우, n=8, 그리고 야생형 집단의 경우 n=3임. 데이터는 평균 ± SEM과 p 값으로 나타냄: 일원(one-way) ANOVA 및 Dunnett 다중 비교 검사; \*\* p <0.01 및 \*\*\*\* p <0.0001. "ETV:IDS" = ETV:IDS 35.21.

도 8은 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21 또는 TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 결여된 대조군 IDS-Fc 융합 단백질 ("IDS:Fc")을 말초 투여한 후, 인간 TfR 녹-인 (TfR<sup>ms/hu</sup> KI) 마우스의 뇌 안에 IDS-Fc 융합 단백질의 농도를 설명하는 데이터를 제공한다.

도 9a는 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21.17.2 또는 ETV:IDS 35.23.2, 또는 TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 결여된 대조군 IDS-Fc 융합 단백질 ("IDS:Fc")의 말초 투여 후, TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌 안에 IDS-Fc 융합 단백질의 농도를 설명하는 데이터를 제공한다. 도 9b는 50 mg/kg 투여량의 단일 정맥 주사 후, TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21 또는 IDS:Fc의 간 농도를 설명하는 데이터를 제공한다; n=4-5. 그래프들 평균 ± SEM를 나타낸다.

도 10a-10c에서는 ETV:IDS가 IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌 및 말초 조직에서 GAGs를 감소시킨다는 것을 보여준다. IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에게 실시예 2에서 기술된 바와 같이, 40 mg/kg ETV:IDS 또는 14.2 mg/kg IDS의 단일 정맥내 주사 또는 4주 투여량이 투여되었다. 혈청 (도 10a) 및 조직 (도 10b)에서 IDS 농도는 단일 투여 후 IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 측정되었다. 조직 PK는 투여-후 2h를 나타낸다; n=4. 그래프는 평균 ± SEM 및 p 값을 나타내고: 비대응(unpaired) t-테스트 분석. 도 10c는 IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌, CSF, 및 말초 조직에서 디사카라이드 DOSO, DOAO, 및 D0a4 ("전체 sGAG 수준")의 수준을 ETV:IDS 또는 IDS의 단일 투여 또는 다중 투여 후 측정되었고, 비히클 처리 및 야생형 마우스와 비교한 것을 나타낸다; IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 집단의 경우 n=8이며, 야생형 집단의 경우 n=5임. 그래프는 평균 ± SEM 및 p 값을 나타냄: 일원 ANOVA 및 Dunnett 다중 비교 검사; \*\* p <0.01, \*\*\* p ≤0.001, 및 \*\*\*\* p ≤0.0001.

도 11은 2개의 산 스펅고미엘리나제 (ASM) 효소에 연계된 Fc 영역을 포함하는 ASM-Fc 융합 단백질의 정제 및 분석을 보여준다.

도 12는 도 11에서 분석된 ASM-Fc 융합 단백질의 시험관 ASM 활성을 설명하는 데이터를 제공한다.

도 13은 도 11에서 분석된 바와 같이 ASM-Fc 융합 단백질은 ASM KO 세포내에서 이미징-기반의 검정을 이용하여 스펅고미엘린 축적을 감소시킴을 보여주는 데이터를 제공한다.

도 14는 도 11에서 분석된 바와 같이 ASM-Fc 융합 단백질은 ASM KO 세포내에서 LC-MS/MS-기반의 검정을 이용하여 스펅고미엘린 축적을 감소시킴을 보여주는 데이터를 제공한다.

도 15는 실시예 2에서 기술된 바와 같이, SGSH-Fc 융합 단백질의 시험관 N-술포글루코사민 술포히드로라제 (SGSH) 활성을 설명하는 데이터를 제공한다.

도 16에서는 LC-MS/MS 검정을 이용하여 평가하였을 때, SGSH이 결여된 녹아웃 (KO) 세포는 증가된 수준의 헤파란 설페이트-유래된 디사카라이드를 갖는다는 데이터를 제공한다 n=3-4개의 별개 세포 계통; 데이터는 평균 ± s.e.m.

도 17은 도 15에서 분석된 SGSH-Fc 융합 단백질이 SGSH KO 세포내에서 헤파란 설페이트 축적을 역전시킴을 보여

주는 데이터를 제공한다.

도 18은 Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드 hTfr 친화력과 시간 경과에 따른 뇌 노출 간에 상관관계를 보여준다. 점들은 Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 50 mg/kg의 단일 투여 후, 상이하게 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드 친화력 변이체들의 시간 경과에 따른 누적 뇌 노출(AUC)을 나타낸다. 폴리펩티드 (huIgG1에 의해 측정되었을 때)의 뇌 농도는 투여-후 다양한 일차(1-10일 범위)에서 산출되었다. 데이터는 3가지 독립 연구의 요약을 나타낸다; 각 연구에서 한 집단에는 n=4-5마리의 마우스.

도 19에서는 Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드 hTfr 친화력과 최대 뇌 농도 간에 상관관계는 보여준다. 점들은 단일 50 mg/kg 투여량의 투여-후 1-일차에 측정된 상이한 폴리펩티드 친화력 변이체들의 최대 뇌 농도를 나타낸다. 데이터는 3가지 독립 연구의 요약을 나타낸다; 각 연구에서 한 집단에는 n=4-5마리의 마우스.

도 20에서는 Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드 hTfr 친화력과 뇌에 대한 혈장 농도 비율 간에 상관관계를 보여준다. 점들은 단일 50 mg/kg 투여량의 투여-후 1-일차에 측정된 상이한 폴리펩티드 친화력 변이체들의 최대 뇌에 대한 혈장 농도를 나타낸다. 데이터는 3가지 독립 연구의 요약을 나타낸다; 각 연구에서 한 집단에는 n=4-5마리의 마우스.

도 21a 및 21b는 단일 50 mg/kg의 항-BACE1\_Ab153, CH3C35.21:Ab153, CH3C35.20:Ab153, 또는 CH3C35:Ab153 폴리펩티드 용합 (평균 ± SEM, 집단마다 n=5임)의 전신 주사 후, Tfr<sup>ms/hu</sup> 녹-인 (KI) 마우스에서 혈장 (도 21a) 및 뇌 용해물 (도 21b)에서 huIgG1 농도를 나타낸다.

도 21c는 항-BACE1\_Ab153, CH3C35.21:Ab153, CH3C35.20:Ab153, 또는 CH3C35:Ab153 폴리펩티드 용합 (평균 ± SEM, 집단마다 n=5임)의 단일 50 mg/kg 전신 투여 후, Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌 용해물에서 내생성 마우스 Aβ 농도를 나타낸다.

도 21d는 단일 50 mg/kg의 항-BACE1\_Ab153, CH3C35.21:Ab153, CH3C35.20:Ab153, 또는 CH3C35:Ab153 폴리펩티드 용합 (평균 ± SEM, 집단마다 n=5임)의 전신 투여 후, Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌 용해물 안에 액틴으로 표준화된 뇌 Tfr 단백질의 Western 블랏 정량화를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0128] 상세한 설명

[0129] I. 개요

[0130] 우리는 Fc 폴리펩티드에 연계된 효소 대체 요법 (ERT) 효소를 함유하는 용합 단백질을 개발하였다. 이들 단백질을 이용하여 리소좀 저장 장애 (LSDs)를 치료할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 단백질은 이량체성 Fc 폴리펩티드를 함유하는데, 이때 상기 Fc 폴리펩티드 단량체들중 하나는 상기 ERT 효소에 연계된다. 상기 Fc 폴리펩티드들은 효소 반감기를 증가시킬 수 있고, 일부 경우들에서, 당해 단백질에 추가 기능적 성질이 부여되도록 변형될 수 있다. 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로질러 ERT 효소의 운반을 가능하게 하는 용합 단백질 또한 본원에서 기술된다. 이들 단백질은 이량체를 형성하는 Fc 폴리펩티드와 변형된 Fc 폴리펩티드, 그리고 상기 Fc 영역 및/또는 상기 변형된 Fc 영역에 연계된 ERT 효소를 포함한다. 상기 변형된 Fc 영역은 BBB 수용체, 이를 테면, 트란스페린 수용체 (Tfr)에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 이두론에이트 2-숄퍼타제 (IDS), 또는 야생형 IDS의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편, 가령, 야생형 인간 IDS이다. 다른 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 N-숄포글루코사민 숄포히드로라제 (SGSH), 산 스펅고미엘리나제 (ASM), β-글루코세르브로시다제 (GBA), 또는 야생형 SGSH, ASM, 또는 GBA, 가령, 야생형 인간 SGSH, ASM, 또는 GBA의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편이다.

[0131] 우리는 또한 질병의 치료를 위해, BBB를 가로질러 Tfr-결합 폴리펩티드 및 단백질에 연계된 치료제를 수송하는 방법을 개발하였다. 우리는 BBB를 가로질러 치료제 수송에 바람직한 Tfr 결합 친화력은 치료제의 표적, 뿐만 아니라 질병 치료에 효능을 유발하는 작용 기전에 의존한다는 것을 발견하였다. 특히, 우리는, 더 강한 Tfr 친화도를 갖는 폴리펩티드 및 단백질을 사용하면 C<sub>max</sub>는 더 커지지만, 더 신속한 제거를 초래한다는 것을 발견하였다.

- [0132] 일부 치료제의 경우, 이를 테면, 가령, LSDs를 치료하는데 이용되는 단백질 대체 요법은 ERT 효소 이를 테면, IDS (가령, Hunter 증후군의 치료용), 뿐만 아니라 다른 것들의 사용을 포함하는데, 당해 치료제의 높은 뇌  $C_{max}$ 를 획득하는 것은 투약 윈도우(dosing window)에 걸쳐 바람직한데, 그 이유는 더 높은 세포의 농도는 다시 세포 내 단백질 농도의 증가를 유발할 것이기 때문이다. 일단 세포 안으로 전달되면, 전달된 단백질의 세포-내 반감기는 혈장 체류 시간과 비교하여, 더 오랜 시간 동안 지속된다. 또한, 높은 효소 농도는 효소에 의해 증가된 기질 전환율(turnover)을 유도할 수 있기 때문에, 높은  $C_{max}$ 를 갖는 것이 효소 대체에 유리할 수 있다. 뇌  $C_{max}$ 를 개선시키기 위하여, TfR 친화력 범위 50-250 nM를 갖는 폴리펩티드 및 단백질이 특히 유용하다.
- [0133] II. 정의
- [0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수("a", "an" 및 "the")형은 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "폴리펩티드"라는 것은 이러한 분자, 및 이와 유사한 것들을 2개 또는 그 이상을 함유할 수 있다.
- [0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약(about)" 및 "대략(approximately)"은 숫자 값 또는 범위로 특정된 양을 수 정하는데 사용될 때, 당업자에게 공지된 값과 숫자 값 및 합리적인 편차, 예를 들어  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$  또는  $\pm 5\%$ 는 인용된 값의 의도된 의미 내에 있다
- [0136] "효소 대체 요법 효소" 또는 "ERT 효소"란 리소좀 저장 장애에 결핍된 효소를 지칭한다. "ERT 효소 변이체"란 야생형 ERT 효소 또는 이의 단편의 스플라이스 변이체들을 포함하는 기능적 변이체를 지칭하며, 이때 상기 ERT 효소 변이체는 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 야생형 ERT 효소 또는 이의 단편 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95%를 갖는다. ERT 효소의 "촉매적으로 활성 단편"이란 전장의 ERT 효소 또는 이의 변이체의 부분을 지칭하며, 이때 상기 촉매적으로 활성 단편은 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 전장의 ERT 효소 또는 이의 변이체 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다.
- [0137] 본원에서 사용된 "이두론에이트 술퍼타제", "이두론에이트-2-술퍼타제", 또는 "IDS"란 글리코사미노글리칸 헤파란 술페이트 및 데르마탄 술페이트의 리소좀 분해에 관련된 효소인, 이두론에이트 2-술퍼타제 (EC 3.1.6.13)를 지칭하는데 이용된다. IDS의 결핍은 Hunter 증후군으로도 알려진 점액다당류증(Mucopolysaccharidosis) II와 관련이 있다. Fc 폴리펩티드를 포함하는 단백질의 구성요소로서, 본원에서 사용된 용어 "IDS"는 촉매적으로 활성이 있으며, 야생형 IDS 또는 이의 단편의 대립형질 및 스플라이스 변이체들을 비롯한 기능적 변이체들을 포괄한다. 인간 IDS 아이소폼 I(isoform)의 서열은 표준(canonical) 서열로 지정된 인간 서열로서, UniProt 엔트리 P22304로 이용가능하며, Xq28에서 인간 IDS 유전자에 의해 인코딩된다. 상기 전장의 서열은 서열 번호: 91로 제공된다. 본원에서 사용된 "성숙(mature)" IDS 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇄의 신호 및 프로펩티드 서열이 결여된 폴리펩티드 쇄 형태를 지칭한다. 성숙 인간 IDS 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 92로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 34-550에 대응한다. 본원에 사용된 "절두된(truncated)" IDS 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇄의 촉매적으로 활성 단편을 지칭한다. 예시적인 절두된 인간 IDS 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 114로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 26-550에 대응한다. 인간 IDS의 구조는 잘-특징화되어 있다. 예시적인 구조는 PDB 접근 코드 5FQL 하에서 이용가능하다. 구조는 또한 *Nat. Comm.* 8:15786 doi: 10.1038/ncomms15786, 2017에 기술된다. 비-인간 영장류 IDS 서열은 침팬지 (UniProt 엔트리 K7BKV4) 및 붉은털 원숭이 (UniProt 엔트리 H9FTX2)를 포함하는 비인간 영장류 IDS 서열도 설명되었다. 마우스 IDS 서열은 Uniprot 엔트리 Q08890에서 이용가능하다. IDS 변이체는 가령, 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 야생형 IDS 또는 이의 단편 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다. 촉매적으로 활성 IDS 단편은 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 전장의 IDS 또는 이의 변이체 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다.
- [0138] 본원에서 사용된 바와 같이, "술포글루코사민 술포히드로라제", "N-술포글루코사민 술포히드로라제", 또는 "SGSH"는 헤파란 술페이트의 리소좀 분해에 관련된 효소인, N-술포글루코사민 술포히드로라제 (EC 3.10.1.1)를 지칭하는데 이용된다. 이 유전자의 돌연변이는 리소좀 저장 장애 점막다당류증 III의 한 가지 유형인 Sanfilippo 증후군 A와 관련되며, 이는 헤파란 설페이트의 손상된 분해로 인한 것이다. Fc 폴리펩티드를 포함하는 단백질의 구성요소로서, 본원에서 사용된 용어 "SGSH"는 촉매적으로 활성이 있으며, 야생형 SGSH 또는 이

의 단편의 대립형질 및 스플라이스 변이체들을 비롯한 기능적 변이체들을 포괄한다. 인간 SGSH의 서열은 UniProt 엔트리 P51688에서 이용가능하며, 17q25.3에서 인간 SGSH에 의해 인코딩된다. 전장의 서열은 서열 번호: 119로 제공된다. 본원에서 사용된 "성숙" SGSH 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 신호 서열이 결합된 폴리펩티드 쇠 형태를 지칭한다. 성숙 인간 SGSH 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 120로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 21-502에 대응한다. 본원에 사용된 "절두된" SGSH 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 촉매적으로 활성 단편을 지칭한다. 인간 SGSH의 구조는 잘-특징화되어 있다. 예시적인 구조는 PDB 접근 코드 4MHX 하에서 이용가능하다. 침팬지 (UniProt 엔트리 K7C218)포함하는 비-인간 영장류 SGSH 서열 또한 설명되었다. 마우스 SGSH 서열은 Uniprot 엔트리 Q9EQ08에서 이용가능하다. SGSH 변이체는 가령, 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 야생형 SGSH 또는 이의 단편 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다. 촉매적으로 활성 SGSH 단편은 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 전장의 SGSH 또는 이의 변이체 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다.

[0139] 본원에서 사용된 바와 같이, "산 스펅고미엘리나제", "스펅고미엘린 포스포디에스테라제", 또는 "ASM"는 스펅고미엘린 포스포디에스테라제 1 (EC 3.1.4.12)을 지칭하는데, 이는 스펅고미엘린을 세라미드로 전환시키는 리소좀 효소다. ASM 결핍과 연관된 질환은 Niemann-Pick 질환 (가령, 유형 A 또는 유형 B)을 포함한다. Fc 폴리펩티드를 포함하는 단백질의 구성요소로서, 본원에서 사용된 용어 "ASM"는 촉매적으로 활성이 있으며, 야생형 ASM 또는 이의 단편의 대립형질 및 스플라이스 변이체들을 비롯한 기능적 변이체들을 포괄한다. 인간 ASM 아이소폼 I의 서열은 표준 서열로 지정된 인간 서열로써, UniProt 엔트리 P17405로 이용가능하며, 11p15.4에서 인간 SMPD1 유전자에 의해 인코딩된다. 전장의 서열은 서열 번호: 121로 제공된다. 본원에서 사용된 "성숙" ASM 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 신호 서열이 결합된 폴리펩티드 쇠 형태를 지칭한다. 성숙 인간 ASM 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 122로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 47-629에 대응한다. 본원에 사용된 "절두된" ASM 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 촉매적으로 활성 단편을 지칭한다. 예시적인 절두된 인간 ASM 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 123으로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 47-620에 대응한다. 인간 ASM의 구조는 잘-특징화되어 있다. 예시적인 구조는 PDB 접근 코드 5I81 하에서 이용가능하다. 침팬지 (UniProt 엔트리 H2Q319)포함하는 비-인간 영장류 ASM 서열 또한 설명되었다. 마우스 ASM 서열은 Uniprot 엔트리 Q04519에서 이용가능하다. ASM 변이체는 가령, 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 야생형 ASM 또는 이의 단편 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다. 촉매적으로 활성 ASM 단편은 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 전장의 ASM 또는 이의 변이체 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다.

[0140] " $\beta$ -글루코세레브로시다제" 또는 "GBA"는 글루코실세라미다제(EC 3.2.1.45)로도 또한 공지되어 있다. 본원에서 이용된 바와 같이 상기 용어는 글루코실세라미다제활성을 갖고, 글루코실세라미드를 세라미드와 포도당으로의 분해를 촉매하는 리소좀 효소를 지칭한다. GBA 결핍은 Gaucher 질환 및 Parkinson 질환과 연관된다. Fc 폴리펩티드를 포함하는 단백질의 구성요소로서, 본원에서 사용된 용어 "GBA"는 촉매적으로 활성이 있으며, 야생형 GBA 또는 이의 단편의 대립형질 및 스플라이스 변이체들을 비롯한 기능적 변이체들을 포괄한다. 인간 GBA의 서열, 긴 아이소폼은 표준 서열로 지정되며, UniProt 엔트리 P04062-1로 이용가능하며, 1q22에서 인간 GBA유전자에 의해 인코딩된다. 전장의 서열은 서열 번호: 93으로 제공된다. 본원에서 사용된 "성숙" GBA 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 신호 및 프로펩티드 서열이 결합된 폴리펩티드 쇠 형태를 지칭한다. 성숙 인간 GBA 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 94로 제공되며, 이는 전장의 인간 서열의 아미노산 40-536에 대응한다. 본원에 사용된 "절두된" GBA 서열이란 자연 발생적 전장의 폴리펩티드 쇠의 촉매적으로 활성 단편을 지칭한다. 인간 GBA의 구조는 잘-특징화되어 있다. GBA의 거의 20개 결정 구조가 이용가능하다. 침팬지 (UniProt 엔트리 Q9BDT0) 및 오랑우탄 (UniProt 엔트리 Q5R8E3)을 비롯한, 비-인간 영장류 GBA 서열이 또한 설명되었다. 마우스 GBA 서열은 UniProt 엔트리 P17439에서 이용가능하다. GBA 변이체는 가령, 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 야생형 GBA 또는 이의 단편 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다. 촉매적으로 활성 GBA 단편은 가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 상기 대응하는 전장의 GBA 또는 이의 변이체 활성의 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 활성을 갖는다.

- [0141] 본원에서 이용된 바와 같이, "트란스페린 수용체" 또는 "TfR"은 트란스페린 수용체 단백질 1을 지칭한다. 인간 트란스페린 수용체 1 폴리펩티드 서열은 서열 번호: 96으로 제시된다. 다른 종들의 트란스페린 수용체 단백질 1 서열들 또한 공지되어 있다(가령, 침팬지, 수탁 번호 XP\_003310238.1; 붉은털 원숭이, NP\_001244232.1; 개, NP\_001003111.1; 소, NP\_001193506.1; 마우스, NP\_035768.1; 랫, NP\_073203.1; 그리고 닭, NP\_990587.1). 용어 "트란스페린 수용체"는 또한 예시적인 기준 서열, 가령, 트란스페린 수용체 단백질 1 염색체 좌에서 유전자에 의해 인코딩된 인간 서열의 대립형질 변이체들을 포괄한다. 전장의 트란스페린 수용체 단백질은 짧은 N-말단 세포내 영역, 막경유 영역, 및 큰 세포외 도메인을 포함한다. 세포외 도메인은 3개 도메인: 프로테아제-유사 도메인, 나선 도메인, 및 정점 도메인으로 특징화된다. 인간 트란스페린 수용체 1의 정점 도메인 서열은 서열 번호: 238로 제시된다.
- [0142] 본원에서 사용된 바와 같이, "융합 단백질" 또는 "[ERT 효소]-Fc 융합 단백질"은 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된(가령, 융합된) 제 1 Fc 폴리펩티드(가령, "[ERT]-Fc 융합 폴리펩티드"); 그리고 상기 제 1 Fc 폴리펩티드와 Fc 이량체를 형성하는 제 2 Fc 폴리펩티드를 포함하는 이량체성 단백질을 지칭한다. 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 또한 연계될 수 있다(가령, 융합됨). 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계될 수 있다. 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드에 이의 이량체화를 촉진하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 트란스페린 수용체에 결합을 부여하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 혈청 반감기를 연장시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다.
- [0143] 본원에서 이용된 바와 같이, "융합 폴리펩티드" 또는 "[ERT 효소]-Fc 융합 폴리펩티드"는 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된(가령, 융합된) Fc 폴리펩티드를 지칭한다. 상기 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 펩티드 결합 또는 폴리펩티드 링커에 의해 연계될 수 있다. 상기 Fc 폴리펩티드는 또다른 Fc 폴리펩티드에 이의 이량체화를 촉진하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 Fc 폴리펩티드는 트란스페린 수용체에 결합을 부여하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 상기 Fc 폴리펩티드는 혈청 반감기를 연장시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다.
- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "Fc 폴리펩티드"는 구조적 도메인으로써 Ig 폴드를 특징으로 하는 자연 발생적 면역글로블린 중쇄 폴리펩티드의 C-말단 영역을 지칭한다. Fc 폴리펩티드는 최소한 CH2 도메인 및/또는 CH3 도메인을 함유하는 불변 영역 서열을 포함하고, 그리고 힌지 영역의 최소한 일부분을 함유할 수 있다. 일반적으로, Fc 폴리펩티드는 가변 영역을 함유하지 않는다.
- [0145] "변형된 Fc 폴리펩티드"란 야생형 면역글로블린 중쇄 Fc 폴리펩티드 서열과 비교하였을 때, 최소한 하나의 돌연변이, 가령, 치환, 결손 또는 삽입을 갖지만, 그러나, 전체적인 Ig 폴드(fold) 또는 고유의 Fc 폴리펩티드의 구조를 유지하는 Fc 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0146] 용어 "FcRn"이란 신생 Fc 수용체를 지칭한다. Fc 폴리펩티드들의 FcRn에 대한 결합으로 제거(clearance)는 감소되고, 상기 Fc 폴리펩티드의 혈청 반감기는 증가된다. 인간 FcRn 단백질은 주요 조직적합성 (MHC) 클래스 I 단백질과 유사한 약 50 kDa 크기의 단백질과 약 15 kDa의 크기의  $\beta$ 2-마이크로글로블린로 구성된 이형이량체다.
- [0147] 본원에서 사용된 바와 같이, "FcRn 결합 부위"란 FcRn에 결합하는 Fc 폴리펩티드의 영역을 지칭한다. 인간 IgG에서, 상기 FcRn 결합 부위는 EU 색인을 이용하여 번호매김될 때, T250, L251, M252, I253, S254, R255, T256, T307, E380, M428, H433, N434, H435, 및 Y436을 포함한다. 이들 위치는 서열 번호: 1의 위치 20-26, 77, 150, 198, 및 203-206에 대응한다.
- [0148] 본원에서 사용된 바와 같이, "고유의 FcRn 결합 부위"란 FcRn에 결합하는 자연 발생적 Fc 폴리펩티드의 영역과 동일한 아미노산 서열을 갖고, FcRn에 결합하는 Fc 폴리펩티드 영역을 지칭한다.
- [0149] 용어 "CH3 도메인" 및 "CH2 도메인"란 본원에서 사용된 바와 같이, 면역글로블린 불변 영역 도메인 폴리펩티드

들을 지칭한다. 본 출원의 목적을 위하여, CH3 도메인 폴리펩티드는 EU에 따라 번호매김할 때, 대략의 위치 341 내지 대략의 위치 447의 아미노산 세그먼트를 지칭하며, CH2 도메인 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 231 내지 대략의 위치 340의 아미노산의 세그먼트를 지칭하며, 그리고 힌지 영역 서열을 함유하지는 않는다. CH2 및 CH3 도메인 폴리펩티드들은 또한 IMGT (ImMunoGeneTics) 번호매김 체계에 의해 번호매김될 수 있는데, 이때 CH2 도메인 번호매김은 1-110이며, CH3 도메인 번호매김은 IMGT Scientific chart 번호매김 (IMGT 웹사이트)에 따라 1-107이다. CH2 및 CH3 도메인들은 면역글로블린의 Fc 영역의 일부이다. Fc 영역은 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 231 내지 대략의 위치 447의 아미노산의 세그먼트를 지칭하지만, 그러나 본원에서 사용된 바와 같이, 항체의 힌지 영역의 최소한 일부분을 포함할 수 있다. 예시적인 힌지 영역 서열은 인간 IgG1 힌지 서열 EPKSCDKTHTCPPCP (서열 번호: 95)이다.

- [0150] CH3 또는 CH2 도메인과 관련하여 용어 "야생형", "고유의", 및 "자연 발생적"이란 자연에서 발생하는 서열을 갖는 도메인을 지칭한다.
- [0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 돌연변이체 폴리펩티드 또는 돌연변이체 폴리뉴클레오티드와 관련하여, 용어 "돌연변이체"란 "변이체"와 호환 이용된다. 주어진 야생형 CH3 또는 CH2 도메인 기준 서열에 대한 변이체는 자연 발생적 대립형질 변이체들을 포함한다. "비-자연적" 발생 CH3 또는 CH2 도메인은 자연 상태 세포에서는 존재하지 않고, 유전적 변형, 가령, 유전공학 기술 또는 돌연변이생성 기술에 의해 생산된, 고유의 CH3 도메인 또는 CH2 도메인 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 변이체 또는 돌연변이체 도메인을 지칭한다. "변이체"에는 야생형에 대하여 최소한 하나의 아미노산 돌연변이를 포함하는 임의의 도메인이 포함된다. 돌연변이는 치환, 삽입, 및 결손을 포함할 수 있다.
- [0152] 용어 "아미노산"이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 합성 아미노산, 뿐만 아니라 자연적으로 생성되는 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 아미노산 유사체들과 아미노산 모방체를 지칭한다.
- [0153] 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 것, 뿐만 아니라 추후 변형되는 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린,  $\gamma$ -카르복시글루타메이트 및 0-포스포세린이다. "아미노산 유사체들(amino acid analogs)"이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 가령, 수소에 결합된 탄소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기를 갖는 화합물, 예를 들면, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폭시드, 메티오닌 메틸 술포니움이다. 이러한 유사체들은 변형된 R 기들(가령, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 보유하지만, 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. "아미노산 모방체(mimetics)"란 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 상이한 구조를 갖지만, 그러나 자연 발생적 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 화학 화합물들을 지칭한다.
- [0154] 자연 발생적  $\alpha$ -아미노산은 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 알라닌 (Ala), 시스테인 (Cys), 아스파르트산 (Asp), 글루탐산 (Glu), 페닐알라닌 (Phe), 글리신 (Gly), 히스티딘 (His), 이소류신 (Ile), 아르기닌 (Arg), 리신 (Lys), 류신 (Leu), 메티오닌 (Met), 아스파라긴 (Asn), 프롤린 (Pro), 글루타민 (Gln), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 발린 (Val), 트립토판 (Trp), 티로신 (Tyr), 및 이의 조합들. 자연적-발생적  $\alpha$ -아미노산의 입체이성질체는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: D-알라닌 (D-Ala), D-시스테인 (D-Cys), D-아스파르트산 (D-Asp), D-글루탐산 (D-Glu), D-페닐알라닌 (D-Phe), D-히스티딘 (D-His), D-이소류신 (D-Ile), D-아르기닌 (D-Arg), D-리신 (D-Lys), D-류신 (D-Leu), D-메티오닌 (D-Met), D-아스파라긴 (D-Asn), D-프롤린 (D-Pro), D-글루타민 (D-Gln), D-세린 (D-Ser), D-트레오닌 (D-Thr), D-발린 (D-Val), D-트립토판 (D-Trp), D-티로신 (D-Tyr), 및 이의 조합들.
- [0155] 산아미노산은 IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission에서 권장하는 통상적으로 알려진 3문자 기호 또는 1-문자 기호에 의해 본 명세서에서 지칭될 수 있다.
- [0156] 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 단일 쇠에서 아미노산 잔기들의 중합체를 포함하는 것으로 본 명세서에서 호환된다. 상기 용어들은 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 자연 발생적 아미노산 중합체 및 비-자연 발생적 아미노산 중합체에 적용되며, 이때 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 대응하는 자연 발생적 아미노산의 인위적인 화학적 모방체이다. 아미노산 중합체는 전적으로 L-아미노산, 전적으로 D-아미노산을 포함하거나, 또는 L 아미노산과 D 아미노산의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0157] 용어 "단백질"은 본원에서 사용된 바와 같이, 폴리펩티드 또는 단일 쇠 폴리펩티드들의 이량체 (즉, 2개) 또는 다량체 (가령, 3개 또는 그 이상)를 지칭한다. 단백질의 단일 쇠 폴리펩티드들은 공유 결합, 가령, 이황화결합, 또는 비-공유 상호작용에 의해 연결될 수 있다.

- [0158] 용어 "보존적 치환", "보존적 돌연변이", 또는 "보존적으로 변형된 변이체"란 아미노산이 유사한 특징으로 갖는 것으로 분류될 수 있는 또다른 아미노산으로 치환되는 변경을 지칭한다. 이와 같은 방식으로 정의되는 보존적 아미노산 집단 범주의 예들은 다음을 포함한다: "하전된/극성 집단"은 Glu (글루탐산 또는 E), Asp (아스파르트산 또는 D), Asn (아스파라긴 또는 N), Gln (글루타민 또는 Q), Lys (리신 또는 K), Arg (아르기닌 또는 R), 및 His (히스티딘 또는 H)을 포함하고; "방향족 집단"은 Phe (페닐알라닌 또는 F), Tyr (티로신 또는 Y), Trp (트립토판 또는 W), 및 (히스티딘 또는 H)을 포함하고; 그리고 "지방족 집단"은 Gly (글리신 또는 G), Ala (알라닌 또는 A), Val (발린 또는 V), Leu (류신 또는 L), Ile (이소류신 또는 I), Met (메티오닌 또는 M), Ser (세린 또는 S), Thr (트레오닌 또는 T), 및 Cys (시스테인 또는 C)을 포함한다. 각 집단 안에, 하위집단 또한 특정될 수 있다. 예를 들면, 하전 또는 극성 아미노산의 집단은 Lys, Arg 및 His를 포함하는 "양으로-하전된 하위-집단"; Glu 및 Asp를 포함하는 "음으로-하전된 하위-집단"; 및 Asn 및 Gln을 포함하는 "극성 하위-집단"을 포함하는 하위-집단으로 부분-분할될 수 있다. 또다른 실시예에서, 방향족 또는 고리 집단은 Pro, His 및 Trp를 포함하는 "질소 고리 하위-집단"; 및 Phe 및 Tyr을 포함하는 "페닐 하위-집단"을 포함하는 하위-집단으로 부분-분할될 수 있다. 또다른 추가 실시예에서, 지방족 그룹은 예를 들어 Val, Leu, Gly 및 Ala를 포함하는 "지방족 비-극성 하위-집단"; 및 Met, Ser, Thr 및 Cys를 포함하는 "지방족 소-극성 하위-집단"을 포함하는 하위-집단으로 부분-분할될 수 있다. 보존적 돌연변이의 범주의 예로는 상기 하위-집단 안에 있는 아미노산의 아미노산 치환을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: Arg를 대신한 Lys 또는 이의 역, 이로써 양전하는 유지될 수 있고; Asp를 대신한 Glu 또는 이의 역, 이로써 음전하는 유지될 수 있고; Thr를 대신한 Ser 또는 이의 역, 이로써 자유 -OH가 유지될 수 있고; 그리고 Asn를 대신한 Gln 또는 이의 역, 이로써 자유 -NH<sub>2</sub>가 유지될 수 있다. 일부 구체예들에서, 소수성 아미노산은 가령, 활성 부위에서 소수성이 보존되도록 자연 발생적 소수성 아미노산을 대신하여 치환된다.
- [0159] 2개의 또는 그 이상의 폴리펩티드 서열 내용 관련하여, 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율이란 서열 비교 알고리즘, 또는 수작업에 의한 정렬 및 육안 검사에 의해 측정될 때, 비교 윈도우 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위해 비교 및 정렬될 때, 명시된 영역에 대해 동일하거나, 또는 명시된 백분율, 가령, 최소한 60% 동일성, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 또는 그 이상의 백분율을 갖는 잔기를 보유한 2개 또는 그 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다.
- [0160] 폴리펩티드의 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 아미노산 서열은 후보 서열과 비교되는 기준 서열로서 작용한다. 정렬은 당업자에게 이용 가능한 다양한 방법, 가령, 시각적 정렬, 또는 최대 정렬을 달성하기 위해 공지된 알고리즘을 사용하여 공개적으로 이용가능한 소프트웨어를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 프로그램에는 BLAST 프로그램, ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.) 또는 Megalign (DNASTAR)이 포함된다. 최대 정렬을 달성하기 위해 정렬에 사용된 매개변수는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 출원의 목적을 위한 폴리펩티드 서열의 서열 비교를 위해, 2 개의 단백질 서열을 정렬시키기 위한 BLASTP 알고리즘 표준 단백질 BLAST가 디폴트 매개변수와 함께, 사용된다.
- [0161] 폴리펩티드 서열에서 주어진 아미노산 잔기의 확인의 맥락에서 사용될 때, 용어 "~에 대응하는", "~를 참조하여 결정된" 또는 "~를 참조하여 번호매김된"이란 주어진 아미노산 서열이 최대 정렬되고, 기준 서열과 비교 될 때, 특정의 잔기의 위치를 지칭한다. 따라서, 예를 들면, 서열 번호: 1에 최적으로 정렬될 때, 잔기가 서열 번호: 1의 아미노산과 정렬될 때, 변형 Fc 폴리 펩티드의 아미노산 잔기는 서열 번호: 1의 아미노산에 "대응"한다. 기준 서열에 대하여 정렬된 폴리펩티드는 기준 서열과 동일한 길이 일 필요는 없다.
- [0162] "결합 친화력"이란 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 분자, 가령, 폴리펩티드 상의 단일 결합 부위와 표적, 가령, 이에 결합하는 트랜스페린 수용체 사이에 비-공유 상호작용의 강도를 지칭한다. 따라서, 예를 들면, 상기 용어는 다른 언급이 없거나, 내용으로부터 명시적으로 언급되지 않는 한, 폴리펩티드와 이의 표적 간의 1:1 상호작용을 지칭할 수 있다. 결합 친화력은 해리 속도 상수 ( $k_d$ , 시간<sup>-1</sup>)를 연합 속도 상수 ( $k_a$ , 시간<sup>-1</sup> M<sup>-1</sup>)로 나눈 것을 의미하는 평형 해리 상수 ( $K_D$ )를 측정함으로써, 정량화될 수 있다.  $K_D$ 는 예를 들어 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 방법, 예를 들어 Biacore™ 시스템을 사용하여; KinExA® 와 같은 운동 배제 분석; 및 BioLayer 간섭계 (가령, ForteBio® Octet® 플랫폼 사용)를 사용하여 복합체 형성 및 해리의 동역학을 측정함으로써 결정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결합 친화력(binding affinity)"은 폴리펩티드와 이의 표적 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 공식적인 결합 친화력(formal binding affinity)만을 포함하는 것이 아니라, 결합능(avid) 결합을 또한 반영할 수 있는 산출된  $K_D$ 에 대한 표면 친화력(apparent affinity)을 포함한다.

- [0163] 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에서 기술된 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체를 언급할 때, 표적, 가령, TfR에 "특이적으로 결합하는" 또는 "선택적으로 결합하는"이란 용어는 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체가 구조적으로 상이한 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화력, 더 큰 항체결합능(avidity) 및/또는 더 오랜 기간 동안 당해 표적에 결합하게 하는 결합 반응을 지칭한다. 전형적인 구체예들에서, 상기 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체는 동일한 친화력 검정조건에서 검정될 때, 무관한 표적과 비교하여, 특정 표적, 가령, TfR에 대하여 최소한 5-배, 10-배, 50-배, 100-배, 1,000-배, 10,000-배, 또는 더 큰 친화력을 갖는다. 용어 "특이적 결합", "~에 특이적으로 결합한다", 또는 특정 표적 (가령, TfR)에 "특이적인"이란 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면, 분자들이 결합하는 표적에 대하여 평행 해리 상수  $K_D$ , 가령,  $10^{-4}$  M 또는 더 작은, 가령,  $10^{-5}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M, 또는  $10^{-12}$  M을 갖는 분자에 의해 나타날 수 있다. 일부 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체는 종간에 보존된(가령, 구조적으로 종간에 보존된), 가령, 비-인간 영장류와 인간 종 간에 보존된(가령, 비-인간 영장류와 인간 종간에 구조적으로 보존된) TfR 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체는 독점적으로 인간 TfR에 결합할 수 있다.
- [0164] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"이란 생식계통 가변 (V) 유전자, 다양성 (D) 유전자, 또는 연결 (J) 유전자 (그리고 불변 (C $\mu$  및 C $\delta$ ) 유전자 세그먼트로부터 유래되지 않음)로부터 유래되며, 항원에 결합을 위한 이의 특이성을 항체에게 부여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 전형적으로, 항체 가변 영역은 3 개의 초가변 "상보성 결정 영역"이 산재된 4 개의 보존된 "프레임워크" 영역을 포함한다.
- [0165] 용어 "항원-결합 부분" 및 "항원-결합 단편"은 본원에서 호환이용되며, 항체의 가변영역을 통하여 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 또는 그 이상의 단편을 지칭한다. 항원-결합 단편의 예로는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: Fab 단편 (VL, VH, CL, 및 CH1 도메인으로 구성된 단가(monovalent) 단편), F(ab')<sub>2</sub> 단편 (힌지 영역에서 이황화결합 다리에 의해 연계된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가(bivalent) 단편), 단일 쇄 Fv (scFv), 이황화물-연계된 Fv (dsFv), 상보성 결정 영역 (CDRs), VL (경쇄 가변 영역), 및 VH (중쇄 가변 영역).
- [0166] 용어 "치료", "치료하는", 및 이와 유사한 것들은 본원에서 일반적으로 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 의미하는 것으로 사용된다. "치료하는" 또는 "치료"는 리소좀 저장 장애, 가령, Hunter 증후군, Sanfilippo 증후군 A, Niemann-Pick 질환, Gaucher 질환, 또는 Parkinson 질환의 치료 또는 개선에 있어서 성공 징후, 이를 테면, 완화, 차도, 환자 생존의 개선, 생존 시간 또는 생존율의 증가, 증상의 감소, 또는 환자가 장애를 더 견딜 수 있게 하거나, 퇴행 또는 쇠퇴 속도의 둔화, 또는 환자의 신체적 또는 정신적 안녕의 개선과 같은 객관적 또는 주관적 매개변수가 포함된, 성공의 임의의 지수를 지칭할 수 있다. 증상의 치료 또는 개선은 주관적 또는 객관적 매개변수에 근거할 수 있다. 치료 효과는 치료를 받지 않은 개인 또는 개인의 모뎀(pool), 또는 치료-전 또는 치료-동안 상이한 시간대에 동일한 환자와 비교될 수 있다.
- [0167] 용어 "대상", "개체", 및 "환자"는 본원에서 호환되며, 인간, 비-인간 영장류, 설치류 (가령, 랫, 마우스, 및 기니아 피그), 토끼, 소, 돼지, 말, 및 다른 포유류 종을 포함하나, 이에 국한되지 않는 포유류를 지칭한다. 한 구체예에서, 상기 환자는 인간이다.
- [0168] 용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 완충제, 담체 또는 보존제를 포함하나, 이에 국한되지 않는, 인간 또는 동물에 사용하기 위해 생물학적으로 또는 약리학적으로 양립가능한 비-활성 약제학적 성분을 지칭한다.
- [0169] 본원에서 사용된 바와 같이, 제제의 "치료요법적 양", "치료요법적으로 효과량", 또는 "치료요법적으로 효과적인 농도"란 당해 대상 (가령, 포유류)에서 질환(가령, LSD)의 신호 또는 증상을 치료하는 제제의 양 또는 농도다.
- [0170] 용어 "투여하다"란 생물학적 작용의 원하는 부위에 제제, 화합물 또는 조성물을 전달하는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 국소 전달, 비경구 전달, 정맥내 전달, 피내 전달, 근육내 전달, 척추강내 전달, 결장 전달, 직장 전달 또는 복강 전달을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드들은 정맥내로 투여된다.
- [0171] III. 효소 대체 요법 (ERT) 효소
- [0172] 리소좀 저장 장애 (LSDs)는 소화되지 않거나 또는 부분적으로 소화된 거대 분자의 축적을 특징으로 하고, 이는

궁극적으로 세포 기능 장애 및 임상적 이상을 초래하는 유전적 대사 질환이다. 일반적으로, LSDs는 축적된 물질에 의해 일반적으로 분류되는 리소좀 기능의 결핍으로 정의되었으며, 스펅고지질증(sphingolipidoses), 올리고당류증(oligosaccharidoses), 점액 지질증(mucopolysaccharidoses), 점막다당류증(mucopolysaccharidoses), 지단백질 저장 장애, 신경성 세로이드 리포푸신증(lipofuscinoses) 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 이들 장애의 분류는 리소좀 효소의 정상적인 해독-후 변형에 필요한 단백질, 또는 적절한 리소좀 트래피킹(trafficking)에 중요한 단백질과 같은 거대 분자의 축적을 초래하는 단백질에서 다른 결함 또는 결핍이 포함되는 것으로 최근 확장되었다.

[0173] 일부 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 다음을 포함한다: (i) Fc 폴리펩티드, 이것은 변형 (가령, 이형이량체화를 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형)을 함유할 수 있거나, 또는 야생형 Fc 폴리펩티드일 수도 있고; 그리고 ERT 효소; 그리고 (ii) Fc 폴리펩티드, 이것은 변형 (가령, 이형이량체화를 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형)을 함유할 수도 있거나, 또는 야생형 Fc 폴리펩티드일 수도 있고; 그리고 임의선택적으로 ERT 효소. 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드들중 하나 또는 둘 모두는 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체, 가령, 트랜스페린 수용체 (TfR)에 결합을 야기하는 변형을 함유할 수 있다. 상기 ERT 효소는 LSD에 결핍된 임의의 효소일 수 있다. 상기 융합 단백질에 통합된 ERT 효소는 촉매적으로 활성이 있고, 가령, 이 효소는 LSD에 결핍된 효소 활성을 유지한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 이두론에이트 2-술퍼타제 (IDS)이며, 이것은 Hunter 증후군에서 결핍된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 N-술폴글루코사민 술폴히드로라제 (SGSH)이며, 이것은 Sanfilippo 증후군에서 결핍된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 산 스펅고미엘리나제 (ASM)이며, 이것은 Niemann-Pick 질환에서 결핍된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는  $\beta$ -글루코세레브로시다제 (GBA)이며, 이것은 Gaucher 질환 및 Parkinson 질환에서 결핍된다.

[0174] 일부 구체예들에서, ERT 효소, 그리고 BBB 수용체에 결합하는 임의선택적으로 변형된 Fc 폴리펩티드, 가령, TfR-결합 Fc 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 야생형 IDS의 촉매적으로 활성 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구체예들에서, IDS 효소는 서열 번호: 91, 92, 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IDS 단백질의 변이체 또는 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, IDS 효소의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편은 야생형 IDS 효소의 활성보다 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 또는 그 이상의 활성을 갖는다.

[0175] 일부 구체예들에서, ERT 효소, 그리고 BBB 수용체에 결합하는 임의선택적으로 변형된 Fc 폴리펩티드, 가령, TfR-결합 Fc 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 야생형 SGSH의 촉매적으로 활성 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구체예들에서, SGSH 효소는 서열 번호: 119 및 120중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 SGSH 단백질의 변이체 또는 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, SGSH 효소의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편은 야생형 SGSH 효소의 활성보다 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 또는 그 이상의 활성을 갖는다.

[0176] 일부 구체예들에서, ERT 효소, 그리고 BBB 수용체에 결합하는 임의선택적으로 변형된 Fc 폴리펩티드, 가령, TfR-결합 Fc 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 야생형 ASM의 촉매적으로 활성 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구체예들에서, ASM 효소는 서열 번호: 121, 122, 및 123중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 ASM 단백질의 변이체 또는 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, ASM 효소의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편은 야생형 ASM 효소의 활성보다 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 또는 그 이상의 활성을 갖는다.

[0177] 일부 구체예들에서, ERT 효소, 그리고 BBB 수용체에 결합하는 임의선택적으로 변형된 Fc 폴리펩티드, 가령, TfR-결합 Fc 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 야생형 GBA의 촉매적으로 활성 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구체예들에서, GBA 효소는 서열 번호: 93 및 94중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 GBA 단백질의 변이체 또는 촉매적으로 활성 단편이다. 일부 구체예들에서, GBA 효소의 촉매적으로 활성 변이체 또는 단편은 야생형 GBA 효소의 활성보다 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 또는 그 이상의 활성을 갖는다.

[0178] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA, 또는 촉매적으로 활성 변이체 또는 이의 단편은 Fc 폴리펩티드 또는 TfR-결합 Fc 폴리펩티드에 연결되지 않을 경우, 이의 활성과 비교하였을 때, 이의 활성의 최소한 25%를 유지한다. 일부 구체예들에서, ERT 효소, 또는 촉매적으로 활성 변이체 또는 이의 단편은 Fc 폴리펩티드 또는 TfR-결합 Fc 폴리펩티드에 연결되지 않을 경우, 이의 활성과 비교하였을 때, 이의 활성의 최소한 10%, 또는 최소한 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%,

55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%를 유지한다. 일부 구체예들에서, ERT 효소, 또는 촉매적으로 활성 변이체 또는 이의 단편은 Fc 폴리펩티드 또는 TfR-결합 Fc 폴리펩티드에 연결되지 않을 경우, 이의 활성과 비교하였을 때, 이의 활성의 최소한 80%, 85%, 90%, 또는 95%를 유지한다. 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드에 융합으로 인하여 상기 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA, 또는 촉매적으로 활성 변이체 또는 이의 단편의 활성이 감소되지 않는다. 일부 구체예들에서, TfR-결합 Fc 폴리펩티드에 융합으로 상기 ERT 효소의 활성이 감소되지 않는다.

- [0179] IV. 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체 결합을 위한 Fc 폴리펩티드 변형
- [0180] 일부 측면들에서, 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로 질러 수송될 수 있는 융합 단백질이 본원에 제공된다. 이러한 단백질은 BBB 수용체에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다. BBB 수용체는 BBB 내피, 뿐만 아니라 다른 세포 및 조직 유형에서 발현된다. 일부 구체예들에서, 상기 BBB 수용체는 트란스페린 수용체 (TfR)다.
- [0181] BBB 수용체, 가령, TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드 안으로 도입된 것들을 비롯하여, 다양한 Fc 변형 안에 지정된 아미노산 잔기들은 본원에서는 EU 색인 번호매김에 따라 번호매김된다. 임의의 Fc 폴리펩티드, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드는 본원에서 기술된 하나 또는 그 이상의 위치에서 변형, 가령, 아미노산 치환을 가질 수 있다.
- [0182] 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, 이형이량체화 및/또는 BBB 수용체-결합을 강화) Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 영역 서열 또는 이의 단편에 대해, 가령, 최소한 50개 아미노산 또는 최소한 100개 아미노산, 또는 더 큰 길이의 단편에 대해 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 고유의 Fc 아미노산 서열은 서열 번호: 1의 Fc 영역 서열이다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 1의 아미노산 1-110, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 111-217, 또는 이의 단편, 가령, 최소한 50개 아미노산 또는 최소한 100개 아미노산, 또는 더 큰 길이의 단편에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다
- [0183] 일부 구체예들에서, 변형된 (가령, 이형이량체화 및/또는 BBB 수용체-결합을 강화) Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 영역 아미노산 서열에 대응하는 최소한 50개 아미노산, 또는 최소한 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 또는 95개 또는 그 이상의, 또는 최소한 100개 아미노산, 또는 그 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 고유의 Fc 영역 아미노산 서열, 이를 테면, 서열 번호: 1에 대응하는 최소한 25개 인접한(contiguous) 아미노산, 또는 최소한 30개, 35개, 40개, 또는 45개 인접한 아미노산, 또는 50개 인접한 아미노산, 또는 최소한 60개, 65개 70개, 75개, 80개 85개, 90개, 또는 95개 또는 그 이상의 인접한 아미노산, 또는 100개 또는 그 이상의 인접한 아미노산을 갖는다.
- [0184] 일부 구체예들에서, BBB 수용체-결합 활성에 대하여 변형된 도메인은 인간 Ig CH3 도메인, 이를 테면, IgG1 CH3 도메인이다. CH3 도메인은 임의의 IgG 하위유형, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. IgG1 항체 문맥에서, CH3 도메인은 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 341 내지 대략의 위치 447의 아미노산의 세그먼트를 지칭한다.
- [0185] 일부 구체예들에서, BBB 수용체-결합 활성에 대하여 변형된 도메인은 인간 Ig CH2 도메인, 이를 테면, IgG CH2 도메인이다. CH2 도메인은 임의의 IgG 하위유형, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. IgG1 항체 문맥에서, CH2 도메인은 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 231 내지 대략의 위치 340의 아미노산의 세그먼트를 지칭한다.
- [0186] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298, 및 299를 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 치환을 포함한다
- [0187] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, 289, 및 290을 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 치환을 포함한다.
- [0188] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치

268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294, 296, 및 300을 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 치환을 포함한다.

[0189] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330, 및 331을 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 치환을 포함한다.

[0190] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439, 및 440을 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 또는 7개의 치환을 포함한다.

[0191] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드는 최소한 1, 2, 또는 3개의 치환을 포함하고; 그리고 일부 구체예들에서, EU 번호매김 체계에 따라 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421을 포함하는 아미노산 위치에서 최소한 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 치환을 포함한다.

[0192] FcRn 결합 부위

[0193] 특정 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질에 존재하는 변형된 (가령, BBB 수용체-결합) Fc 폴리펩티드들, 또는 특이적으로 BBB 수용체에 결합하지 않는 Fc 폴리펩티드들은 FcRn 결합 부위를 또한 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 FcRn 결합 부위는 상기 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편 안에 있다.

[0194] 일부 구체예들에서, 상기 FcRn 결합 부위는 고유의 FcRn 결합 부위를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 FcRn 결합 부위는 고유의 FcRn 결합 부위의 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 변화를 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 고유의 FcRn 결합 부위는 IgG 결합 부위, 가령, 인간 IgG 결합 부위이다. 일부 구체예들에서, 상기 FcRn 결합 부위는 FcRn 결합을 변경시키는 변형을 포함한다.

[0195] 일부 구체예들에서, FcRn 결합 부위는 돌연변이된, 가령, 치환된 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기들을 갖는데, 이때 상기 돌연변이(들)은 혈청 반감기를 증가시키거나, 또는 실질적으로 혈청 반감기를 감소시키지 않는다 (가령, 동일한 조건에서 검정될 때, 돌연변이된 위치에 야생형 잔기들을 갖는 대응관계의(counterpart) 변형된 Fc 폴리펩티드와 비교하였을 때, 25% 미만으로 혈청 반감기가 감소된다. 일부 구체예들에서, FcRn 결합 부위는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 250-256, 307, 380, 428, 및 433-436에서 치환된 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기들을 갖는다.

[0196] 일부 구체예들에서, FcRn 결합 부위에서 또는 이 부근의 하나 또는 그 이상의 잔기는 고유의 인간 IgG 서열에 비교하여 돌연변이됨으로써, 상기 변형된 폴리펩티드의 혈청 반감기가 연장된다. 일부 구체예들에서, 돌연변이들은 위치 252, 254, 및 256중 1, 2, 또는 3개 위치에 도입된다. 일부 구체예들에서, 상기 돌연변이는 M252Y, S254T, 및 T256E이다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 돌연변이 M252Y, S254T, 및 T256E를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 T307, E380, 및 N434중 1개, 2개 또는 3개 모두에서 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 돌연변이는 T307Q 및 N434A이다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 돌연변이 T307A, E380A, 및 N434A를 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 T250 및 M428에 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 돌연변이 T250Q 및/또는 M428L를 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 M428 및 N434에 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 돌연변이 M428L 및 N434S를 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 N434S 또는 N434A 돌연변이를 포함한다

[0197] V. 트랜스페린 수용체-결합 FC 폴리펩티드

[0198] 이 섹션은 트랜스페린 수용체 (TfR)에 결합하고, 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로 질러 수송될 수 있는 본원에 기술된 변형된 Fc 폴리펩티드의 생성을 설명한다.

[0199] CH3 도메인에 돌연변이를 포함하는 TfR-결합 Fc 폴리펩티드들

[0200] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 CH3 도메인에 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 TfR-결합 활성화에 대하여 변형된 인간 Ig CH3 도메인, 이를 테면, IgG

CH3 도메인을 포함한다. CH3 도메인은 임의의 IgG 하위유형, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. IgG 항체 문맥에서, CH3 도메인은 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 341 내지 대략의 위치 447의 아미노산의 세그먼트를 지칭한다.

- [0201] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 TfR의 정점 도메인에 결합하고, TfR에 트란스페린의 결합을 차단하지 않고, 또는 그렇지 않으면 억제하지 않고, TfR에 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 실질적으로 억제되지 않는다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 약 50% 미만 (가령, 약 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만)으로 억제된다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 약 20% 미만 (가령, 약 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만)으로 억제된다.
- [0202] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 치환을 포함한다. 이들 위치에 도입될 수 있는 예시적인 치환이 표 4 및 5에 제시되어 있다. 일부 구체예들에서, 위치 388 및/또는 421의 아미노산은 방향족 아미노산, 가령, Trp, Phe, 또는 Tyr이다. 일부 구체예들에서, 위치 388의 아미노산은 Trp이다. 일부 구체예들에서, 위치 421에서 방향족 아미노산은 Trp 또는 Phe이다.
- [0203] 일부 구체예들에서, 다음에서와 같이 최소한 하나의 위치가 치환된다: 위치 384에서 Leu, Tyr, Met, 또는 Val; 위치 386에서 Leu, Thr, His, 또는 Pro; 위치 387에서 Val, Pro, 또는 산성 아미노산; 위치 388에서 방향족 아미노산, 가령, Trp; 위치 389에서 Val, Ser, 또는 Ala; 위치 413에서 산성 아미노산, Ala, Ser, Leu, Thr, 또는 Pro; 위치 416에서 Thr 또는 산성 아미노산; 또는 위치 421에서 Trp, Tyr, His, 또는 Phe. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하전 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있는 아미노산을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, Ile은 위치 384, 386, 및/또는 위치 413에 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, 위치 387, 413, 및 416중 1개, 2개, 또는 이들 각 위치에 산성 아미노산은 Glu이다. 다른 구체예들에서, 위치 387, 413, 및 416중 1개, 2개 또는 이들 각 위치에서 산성 아미노산은 Asp이다. 일부 구체예들에서, 위치 384, 386, 387, 388, 389, 413, 416, 및 421중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 아미노산 치환을 갖는다.
- [0204] 일부 구체예들에서, 앞의 두 단락에 기술된 바와 같이 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 390에서 고유의 Asn을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 390에서 Gly, His, Gln, Leu, Lys, Val, Phe, Ser, Ala, 또는 Asp를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 380, 391, 392, 및 415을 포함하는 위치에서 1, 2, 3, 또는 4개의 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, Trp, Tyr, Leu, 또는 Gln은 위치 380에 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, Ser, Thr, Gln, 또는 Phe는 위치 391에 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, Gln, Phe, 또는 His는 위치 392에 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, Glu는 위치 415에 존재할 수 있다.
- [0205] 특정 구체예들에서, 상기 변형 Fc 폴리펩티드는 하기로부터 선택된 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개의 위치를 포함한다: 위치 380에서 Trp, Leu, 또는 Glu; 위치 384에서 Tyr 또는 Phe; 위치 386에서 Thr; 위치 387에서 Glu; 위치 388에서 Trp; 위치 389에서 Ser, Ala, Val, 또는 Asn; 위치 390에서 Ser 또는 Asn; 위치 413에서 Thr 또는 Ser; 위치 415에서 Glu 또는 Ser; 위치 416에서 Glu; 및/또는 위치 421에서 Phe. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같이 11개 위치 모두를 포함한다: 위치 380에서 Trp, Leu, 또는 Glu; 위치 384에서 Tyr 또는 Phe; 위치 386에서 Thr; 위치 387에서 Glu; 위치 388에서 Trp; 위치 389에서 Ser, Ala, Val, 또는 Asn; 위치 390에서 Ser 또는 Asn; 위치 413에서 Thr 또는 Ser; 위치 415에서 Glu 또는 Ser; 위치 416에서 Glu; 및/또는 위치 421에서 Phe.
- [0206] 특정 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 384에 Leu 또는 Met; 위치 386에 Leu, His, 또는 Pro; 위치 387에 Val; 위치 388에 Trp; 위치 389에 Val 또는 Ala; 위치 413에 Pro; 위치 416에 Thr; 및/또는 위치 421에 Trp를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 391에 Ser, Thr, Gln, 또는 Phe를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 380에 Trp, Tyr, Leu, 또는 Gln 및/또는 위치 392에 Gln, Phe, 또는 His를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, Trp는 위치 380에 있고, 및/또는 Gln는 위치 392에 있다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 380에 Trp를 갖지 않는다.
- [0207] 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 384에 Tyr; 위치 386에 Thr; 위치 387에 Glu 또는 Val; 위치 388에 Trp; 위치 389에 Ser; 위치 413에 Ser 또는 Thr; 위치 416에 Glu; 및/또는 위치 421에 Phe를 포함

한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 390에 고유의 Asn를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 380에 Trp, Tyr, Leu, 또는 Gln를; 및/또는 위치 415에 Glu를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 380에 Trp를 및/또는 위치 415에 Glu를 더 포함한다.

- [0208] 추가 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 414, 424, 및 426을 포함하는 위치에서 1, 2, 또는 3개의 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 위치 414는 Lys, Arg, Gly, 또는 Pro이며; 위치 424는 Ser, Thr, Glu, 또는 Lys이며; 및/또는 위치 426은 Ser, Trp, 또는 Gly이다.
- [0209] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 다음 치환을 포함한다: EU 번호매김 체계에 따라, 위치 380에서 Trp; 위치 386에서 Thr; 위치 388에서 Trp; 위치 389에서 Val; 위치 413에서 Thr 또는 Ser; 위치 415에서 Glu; 및/또는 위치 421에서 Phe.
- [0210] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 임의의 하나의 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90) 아미노산 111-217에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 임의의 하나의 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90)에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 임의의 하나의 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90) EU 색인 위치 384-390 및/또는 413-421에 상기 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 임의의 하나의 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90) EU 색인 위치 380-390 및/또는 413-421에 상기 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 임의의 하나의 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90) EU 색인 위치 380-392 및/또는 413-426에 상기 아미노산을 포함한다.
- [0211] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 4-90, 97-100, 및 105-108중 최소한 하나 (가령, 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90)에 대하여 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 그리고 다음과 같이, EU 색인에 따라 번호매김될 때 이들 위치중 최소한 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 또는 16개를 더 포함한다: 위치 380에서 Trp, Tyr, Leu, Gln, 또는 Glu; 위치 384에서 Leu, Tyr, Met, 또는 Val; 위치 386에서 Leu, Thr, His, 또는 Pro; 위치 387에서 Val, Pro, 또는 산성 아미노산; 위치 388에서 방향족 아미노산, 가령, Trp; 위치 389에서 Val, Ser, 또는 Ala; 위치 390에서 Ser 또는 Asn; 위치 391에서 Ser, Thr, Gln, 또는 Phe; 위치 392에서 Gln, Phe, 또는 His; 위치 413에서 산성 아미노산, Ala, Ser, Leu, Thr, 또는 Pro; 위치 414에서 Lys, Arg, Gly 또는 Pro; 위치 415에서 Glu 또는 Ser; 위치 416에서 Thr 또는 산성 아미노산; 위치 421에서 Trp, Tyr, His 또는 Phe; 위치 424에서 Ser, Thr, Glu 또는 Lys; 그리고 위치 426에서 Ser, Trp, 또는 Gly.
- [0212] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 34-38, 58, 및 60-90중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.
- [0213] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는 추가 돌연변이, 이를 테면, 하기 섹션 VI에 기술된 돌연변이를 포함한다: 노브(knob) 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366W), 홀(hole) 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 작동체 기능을 조절하는 돌연변이(가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A)), 및/또는 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이(가령, (i) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S). 설명을 위하여, 서열 번호: 156-229는 이들 추가 돌연변이중 하나 또는 그 이상을 포함하는, CH3 도메인 안에 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 폴리펩티드의 비-제한적 실시예를 제공한다(가령, 클론 CH3C.35.20.1, CH3C.35.23.2, CH3C.35.23.3, CH3C.35.23.4, CH3C.35.21.17.2, 및 CH3C.35.23).
- [0214] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366W)를 포함하고, 서열 번호: 156, 168, 180, 192, 204, 및 216중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 156, 168, 180, 192, 204, 및 216중 임의의 하나의 서열을 포함한다.

- [0215] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366W) 및 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A))를 포함하고, 서열 번호: 157, 158, 169, 170, 181, 182, 193, 194, 205, 206, 217, 218, 228, 및 229중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 157, 158, 169, 170, 181, 182, 193, 194, 205, 206, 217, 및 218중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0216] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366W) 및 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 포함하고, 서열 번호: 159, 171, 183, 195, 207, 및 219중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 159, 171, 183, 195, 207, 및 219중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0217] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366W), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A)), 및 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 포함하고, 서열 번호: 160, 161, 172, 173, 184, 185, 196, 197, 208, 209, 220, 및 221중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 160, 161, 172, 173, 184, 185, 196, 197, 208, 209, 220, 및 221중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0218] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V)를 포함하고, 서열 번호: 162, 174, 186, 198, 210, 및 222중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 162, 174, 186, 198, 210, 및 222중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0219] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V) 및 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A))를 포함하고, 서열 번호: 163, 164, 175, 176, 187, 188, 199, 200, 211, 212, 223, 및 224중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 163, 164, 175, 176, 187, 188, 199, 200, 211, 212, 223, 및 224중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0220] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V) 및 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 포함하고, 서열 번호: 165, 177, 189, 201, 213, 및 225중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 165, 177, 189, 201, 213, 및 225중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0221] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A)), 및 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 포함하고, 서열 번호: 166, 167, 178, 179, 190, 191, 202, 203, 214, 215, 226, 및 227중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 166, 167, 178, 179, 190, 191, 202, 203, 214, 215, 226, 및 227중 임의의 하나의 서열을 포함한다.
- [0222] 일부 구체예들에서, TrR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439, 및 440에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 치환을 포함한다. 설명을 위한 변형된 Fc 폴리펩티드들은 서열 번호: 124-128에서 제시된다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 437에서 Gly; 위치 438에서 Phe; 및/또는 위치 440에서 Asp를 포함한다. 일부 구체

예들에서, Glu는 위치 440에 존재한다. 특정 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 위치에 최소한 하나의 치환을 포함한다: 위치 345에서 Phe 또는 Ile; 위치 346에서 Asp, Glu, Gly, Ala, 또는 Lys; 위치 347에서 Tyr, Met, Leu, Ile, 또는 Asp; 위치 349에서 Thr 또는 Ala; 위치 437에서 Gly; 위치 438에서 Phe; 위치 439에서 His Tyr, Ser, 또는 Phe; 또는 위치 440에서 Asp. 일부 구체예들에서, 위치 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439, 및 440중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 치환을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하전 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0223] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 124-128중 임의의 하나의 아미노산 111-217에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 124-128에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 124-128중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 124-128중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.

[0224] CH2 도메인에 돌연변이를 포함하는 TfR-결합 Fc 폴리펩티드들

[0225] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 CH2 도메인에 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 변형된 Fc 폴리펩티드는 TfR-결합 활성에 대하여 변형된 인간 Ig CH2 도메인, 이를 테면, IgG CH2 도메인을 포함한다. CH2 도메인은 임의의 IgG 하위유형, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. IgG 항체 문맥에서, CH2 도메인은 EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, 대략의 위치 231 내지 대략의 위치 340의 아미노산의 세그먼트를 지칭한다.

[0226] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 TfR의 정점 도메인에 결합하고, TfR에 트란스페린의 결합을 차단하지 않고, 또는 그렇지 않으면 억제하지 않고, TfR에 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 실질적으로 억제되지 않는다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 약 50% 미만 (가령, 약 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만)으로 억제된다. 일부 구체예들에서, TfR에 트란스페린의 결합은 약 20% 미만 (가령, 약 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만)으로 억제된다.

[0227] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, 및 290에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 치환을 포함한다. 설명을 위한 변형된 Fc 폴리펩티드들은 서열 번호: 129-133에서 제시된다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 287에서 Glu를, 및/또는 위치 288에서 Trp를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 위치에 최소한 하나의 치환을 포함한다: 위치 274에서 Glu, Gly, Gln, Ser, Ala, Asn, Tyr, 또는 Trp; 위치 276에서 Ile, Val, Asp, Glu, Thr, Ala, 또는 Tyr; 위치 283에서 Asp, Pro, Met, Leu, Ala, Asn, 또는 Phe; 위치 285에서 Arg, Ser, Ala, 또는 Gly; 위치 286에서 Tyr, Trp, Arg, 또는 Val; 위치 287에서 Glu; 위치 288에서 Trp 또는 Tyr; 위치 289에서 Gln, Tyr, His, Ile, Phe, Val, 또는 Asp; 또는 위치 290에서 Leu, Trp, Arg, Asn, Tyr, 또는 Val. 일부 구체예들에서, 위치 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, 및 290중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 치환을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하전 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0228] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 274에서 Glu, Gly, Gln, Ser, Ala, Asn, 또는 Tyr; 위치 276에서 Ile, Val, Asp, Glu, Thr, Ala, 또는 Tyr, 위치 283에서 Asp, Pro, Met, Leu, Ala, 또는 Asn; 위치 285에서 Arg, Ser, 또는 Ala; 위치 286에서 Tyr, Trp, Arg, 또는 Val; 위치 287에서 Glu; 위치 288에서 Trp; 위치 289에서 Gln, Tyr, His, Ile, Phe, 또는 Val; 및/또는 위치 290에서 Leu, Trp, Arg, Asn, 또는 Tyr. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 285에서 Arg; 위치 286에서 Tyr 또는 Trp; 위치 287에서 Glu; 위치 288에서 Trp; 및/또는 위치 290에서 Arg 또는 Trp를 포함한다.

[0229] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 129-133중 임의의 하나의 아미노산 1-110에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는

최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 129-133에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 129-133중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 129-133중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.

[0230] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298, 및 299에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 포함한다. 설명을 위한 변형된 Fc 폴리펩티드들은 서열 번호: 134-138에서 제시된다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 270에서 Pro를, 위치 295에서 Glu를, 및/또는 위치 297에서 Tyr를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 위치에 최소한 하나의 치환을 포함한다: 위치 266에서 Pro, Phe, Ala, Met, 또는 Asp; 위치 267에서 Gln, Pro, Arg, Lys, Ala, Ile, Leu, Glu, Asp, 또는 Tyr; 위치 268에서 Thr, Ser, Gly, Met, Val, Phe, Trp, 또는 Leu; 위치 269에서 Pro, Val, Ala, Thr, 또는 Asp; 위치 270에서 Pro, Val, 또는 Phe; 위치 271에서 Trp, Gln, Thr, 또는 Glu; 위치 295에서 Glu, Val, Thr, Leu, 또는 Trp; 위치 297에서 Tyr, His, Val, 또는 Asp; 위치 298에서 Thr, His, Gln, Arg, Asn, 또는 Val; 또는 위치 299에서 Tyr, Asn, Asp, Ser, 또는 Pro. 일부 구체예들에서, 위치 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298, 및 299중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 치환을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하전 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0231] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 266에서 Pro, Phe, 또는 Ala; 위치 267에서 Gln, Pro, Arg, Lys, Ala, 또는 Ile; 위치 268에서 Thr, Ser, Gly, Met, Val, Phe, 또는 Trp; 위치 269에서 Pro, Val, 또는 Ala; 위치 270에서 Pro; 위치 271에서 Trp 또는 Gln; 위치 295에서 Glu; 위치 297에서 Tyr; 위치 298에서 Thr, His, 또는 Gln; 및/또는 위치 299에서 Tyr, Asn, Asp, 또는 Ser를 포함한다.

[0232] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 266에서 Met; 위치 267에서 Leu 또는 Glu; 위치 268에서 Trp; 위치 269에서 Pro; 위치 270에서 Val; 위치 271에서 Thr; 위치 295에서 Val 또는 Thr; 위치 197에서 His; 위치 198에서 His, Arg, 또는 Asn; 및/또는 위치 299에서 Pro를 포함한다.

[0233] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 266에 Asp; 위치 267에 Asp; 위치 268에 Leu; 위치 269에 Thr; 위치 270에 Phe; 위치 271에 Gln; 위치 295에 Val 또는 Leu; 위치 297에 Val; 위치 298에 Thr; 및/또는 위치 299에 Pro를 포함한다.

[0234] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 134-138중 임의의 하나의 아미노산 1-110에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 134-138에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 134-138중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 134-138중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.

[0235] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294, 및 300에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 포함한다. 설명을 위한 변형된 Fc 폴리펩티드들은 서열 번호: 139-143에서 제시된다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 위치에 최소한 하나의 치환을 포함한다: 위치 268에 Val 또는 Asp; 위치 269에 Pro, Met, 또는 Asp; 위치 270에 Pro 또는 Trp; 위치 271에 Arg, Trp, Glu, 또는 Thr; 위치 272에 Met, Tyr, 또는 Trp; 위치 292에 Leu 또는 Trp; 위치 293에 Thr, Val, Ile, 또는 Lys; 위치 294에 Ser, Lys, Ala, 또는 Leu; 위치 296에 His, Leu, 또는 Pro; 또는 위치 300에 Val 또는 Trp. 일부 구체예들에서, 위치 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294, 및 300중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 치환을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하전 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있

는 아미노산을 포함할 수 있다.

- [0236] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 268에 Val; 위치 269에 Pro; 위치 270에 Pro; 위치 271에 Arg 또는 Trp; 위치 272에 Met; 위치 292에 Leu; 위치 293에 Thr; 위치 294에 Ser; 위치 296에 His; 및/또는 위치 300에 Val를 포함한다.
- [0237] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 268에 Asp; 위치 269에 Met 또는 Asp; 위치 270에 Trp; 위치 271에 Glu 또는 Thr; 위치 272에 Tyr 또는 Trp; 위치 292에 Trp; 위치 293에 Val, Ile, 또는 Lys; 위치 294에 Lys, Ala, 또는 Leu; 위치 296에 Leu 또는 Pro; 및/또는 위치 300에 Trp를 포함한다.
- [0238] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 139-143중 임의의 하나의 아미노산 1-110에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 139-143에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 139-143중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 139-143중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.
- [0239] 일부 구체예들에서, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 EU 번호매김 체계에 따라 위치 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330, 및 331에서 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 치환을 갖는다. 설명을 위한 변형된 Fc 폴리펩티드들은 서열 번호: 144-148에서 제시된다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 330에 Trp를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음과 같은 위치에 최소한 하나의 치환을 포함한다: 위치 272에 Trp, Val, Ile, 또는 Ala; 위치 274에 Trp 또는 Gly; 위치 276에 Tyr, Arg, 또는 Glu; 위치 322에 Ser, Arg, 또는 Gln; 위치 324에 Val, Ser, 또는 Phe; 위치 326에 Ile, Ser, 또는 Trp; 위치 329에 Trp, Thr, Ser, Arg, 또는 Asp; 위치 330에 Trp; 또는 위치 331에 Ser, Lys, Arg, 또는 Val. 일부 구체예들에서, 위치 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330, 및 331 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개 위치 모두는 이 단락에서 명시된 치환을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 보존적 치환, 가령, 세트내 위치중 하나 또는 그 이상의 위치에서 명시된 아미노산의 동일한 하진 군집, 소수성 군집, 측쇄 고리 구조 군집 (가령, 방향족 아미노산), 또는 크기 군집, 및/또는 극성 또는 비-극성 군집 내에 있는 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0240] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다음에서 선택된 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 위치를 포함한다: 위치 272은 Trp, Val, Ile, 또는 Ala이며; 위치 274는 Trp 또는 Gly이며; 위치 276은 Tyr, Arg, 또는 Glu이며; 위치 322는 Ser, Arg, 또는 Gln이며; 위치 324는 Val, Ser, 또는 Phe이며; 위치 326은 Ile, Ser, 또는 Trp이며; 위치 329는 Trp, Thr, Ser, Arg, 또는 Asp이며; 위치 330은 Trp이며; 그리고 위치 331은 Ser, Lys, Arg, 또는 Val이다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 위치 272에Val 또는 Ile; 위치 274에 Gly; 위치 276에 Arg; 위치 322에 Arg; 위치 324에 Ser; 위치 326에 Ser; 위치 329에 Thr, Ser, 또는 Arg; 위치 330에 Trp; 및/또는 위치 331에 Lys 또는 Arg를 포함한다.
- [0241] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 144-148중 임의의 하나의 아미노산 1-110에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 144-148에 대하여 최소한 70% 동일성, 최소한 75% 동일성, 최소한 80% 동일성, 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 상기 서열 번호: 144-148중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 144-148중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는데, 그러나, 이때 1, 2, 또는 3개의 아미노산은 치환된다.
- [0242] VI. 추가 FC 폴리펩티드 돌연변이
- [0243] 일부 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 2개의 Fc 폴리펩티드를 포함하는데, 이들 각각은 독립적으로 선택된 변형을 포함할 수 있거나, 또는 야생형 Fc 폴리펩티드, 가령, 인간 IgG1 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체, 가령, 트란스페린 수용체 (TfR) 결합을 야기하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유할 수 있다. Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두로 도입될 수 있는 다른 돌연변이의 비-제한적 실시예는 가령, 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이, 작동체 기능을 조절하는 돌연변이, 당화에 영향을 주는 돌연변이, 인간에서 면역원성을 감소시키는

돌연변이, 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드들에 대하여 노브 및 홀 이형이량체화를 제공하는 돌연변이를 포함한다.

- [0244] 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질에 존재하는 Fc 폴리펩티드들은 대응하는 야생형 Fc 폴리펩티드 (가령, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 Fc 폴리펩티드)에 대하여 독립적으로 최소한 약 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0245] 일부 구체예들에서, 융합 단백질에 존재하는 Fc 폴리펩티드는 이형이량체 형성을 촉진하고, 동종이량체 형성을 방해하는 노브 및 홀 돌연변이를 포함한다. 일반적으로, 변형은 제 1 폴리펩티드의 계면(interface)에서 돌기(protruberance) ("노브") 및 제 2 폴리펩티드의 계면에서 상응하는 공동(cavity) ("홀")을 도입하여, 돌기가 이형이량체 형성을 촉진하고, 따라서 동종이량체 형성을 방해하도록 공동 내에 위치될 수 있도록 한다. 돌기는 제 1 폴리펩티드의 계면으로부터 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 구성된다. 돌기와 동일하거나 또는 유사한 크기의 보상적(compensatory) 공동은 큰 아미노산 측쇄가 더 작은 것 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써, 제 2 폴리펩티드의 계면에서 생성된다. 일부 구체예들에서, 이러한 추가의 돌연변이는 폴리펩티드가 BBB 수용체, 가령, TfR에 결합하는 것에 부정적인 영향을 미치지 않는 Fc 폴리펩티드 내 위치에 있다.
- [0246] 이량체화를 위한 노브 및 홀 접근법의 한 가지 예시적인 구체예에서, 상기 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드중 하나의 위치 366 (EU 번호매김 체계에 따라 번호매김됨)은 고유의 트레오닌 자리에 트립토판을 포함한다. 상기 이량체에서 또다른 Fc 폴리펩티드는 위치 407 (EU 번호매김 체계에 따라 번호매김됨)에 고유의 티로신을 대신하여 발린을 갖는다. 또다른 Fc 폴리펩티드는 치환을 더 포함할 수 있고, 이때 위치 366 (EU 번호매김 체계에 따라 번호매김됨)에서 고유의 트레오닌은 세린으로 치환되고, 위치 368 (EU 번호매김 체계에 따라 번호매김됨)에서 고유의 류신은 알라닌으로 치환된다. 따라서, 본원에서 기술된 융합 단백질의 Fc 폴리펩티드들 중 하나는 T366W 노브 돌연변이를 갖고, 또다른 Fc 폴리펩티드는 Y407V 돌연변이를 갖고, 이들은 전형적으로 T366S 및 L368A 홀 돌연변이에 의해 수반된다.
- [0247] 일부 구체예들에서, 혈청 반감기를 증가시키기 위한 변형이 도입될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 그리고 위치 256에 글루탐산(EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때)을 포함할 수 있다. 따라서, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 M252Y, S254T, 및 T256E 치환을 가질 수 있다. 대안으로, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 M428L 및 N434S 치환(EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때)을 가질 수 있다. 대안으로, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 N434S 또는 N434A 치환을 가질 수 있다.
- [0248] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 작동체 기능을 감소시키는 변형, 가령, 작동체 기능을 매개하는 작동체 세포상에서 발현되는 Fc 수용체에 결합시, 특정 생물학적 기능을 유도하는 능력이 감소된 변형을 갖는다. 항체 작동체 기능의 예로는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존성 세포-매개된 세포독성 (ADCC), 항체-의존성 세포-매개된 식세포작용 (ADCP), 세포-표면 수용체 (가령, B 세포 수용체)의 하향-조절, 및 B-세포 활성화. 작동체 기능은 항체 종류에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 고유의 인간 IgG1 및 IgG3 항체는 면역계 세포 상에 적절한 Fc 수용체에 결합시 ADCC 및 CDC 활성을 유도할 수 있고; 그리고 고유의 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4는 면역 세포 상에 존재하는 적절한 Fc 수용체에 결합시 ADCP 기능을 유도할 수 있다.
- [0249] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 이형이량체화를 위한 기타 변형을 함유하도록 또한 공작될 수 있는데, 가령, 자연적으로 하전되거나 소수성 패치 변형인 CH3-CH3 계면 내의 접촉 잔기들의 정전기 공작.
- [0250] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 작동체 기능을 조절하는 추가 변형을 포함할 수 있다.
- [0251] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 작동체 기능을 감소 또는 제거하는 변형을 포함할 수 있다. 작동체 기능을 감소시키는 설명을 위한 Fc 폴리펩티드 돌연변이는 CH2 도메인 안에, 가령, 위치 234 및 235(EU 번호매김 체계에 따라)에 치환을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 위치 234 및 235에 알라닌 잔기를 포함할 수 있다. 따라서, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 L234A 및 L235A (LALA) 치환을 가질 수

있다.

[0252] 작동체 기능을 조절하는 추가 Fc 폴리펩티드 돌연변이는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 위치 329는 돌연변이를 가질 수 있고, 이때 프롤린은 Fc의 프롤린 329와 Fc $\gamma$  RIII의 트립토판 잔기 Trp 87 및 Trp 110 사이에 형성된 Fc/Fc $\gamma$  수용체 계면을 파괴하는데 충분한 크기의 글리신 또는 아르기닌 또는 아미노산 잔기로 치환된다. 추가 설명을 위한 치환은 EU 번호매김 체계에 따라 S228P, E233P, L235E, N297A, N297D, 및 P331S를 포함한다. 다중 치환이 또한 존재할 수 있는데, *가령*, 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A; 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A, L235A, 및 P329G; 인간 IgG4 Fc 영역의 S228P 및 L235E; 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 G237A; 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A, L235A, 및 G237A; 인간 IgG2 Fc 영역의 V234A 및 G237A; 인간 IgG4 Fc 영역의 L235A, G237A, 및 E318A; 그리고 인간 IgG4 Fc 영역의 S228P 및 L236E(EU 번호매김 체계에 따름)이 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 ADCC를 조절하는 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 가질 수 있는데, *가령*, 위치 298, 333, 및/또는 334 (EU 번호매김 체계에 따름)에 치환을 가질 수 있다.

[0253] 추가 돌연변이를 포함하는 설명을 위한 Fc 폴리펩티드들

[0254] 비-제한적 실시예로써, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재하는 Fc 폴리펩티드들 하나 또는 둘 모두는 노브 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366W), 홀 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A 및 L235A)), 및/또는 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (*가령*, (i) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 비롯한 추가 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0255] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366W)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0256] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366W), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (*가령*, L234A 및 L235A))를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이와 작동체 기능을 조정하는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0257] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366W), 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (*가령*, (i) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이와 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0258] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366W), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (*가령*, L234A 및 L235A)), 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (*가령*, (i) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 노브 돌연변이, 작동체 기능을 조정하는 돌연변이, 그리고 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0259] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (*가령*, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366S,

L368A, 및 Y407V)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0260] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A))를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이와 작동체 기능을 조정하는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0261] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 혈청 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이와 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0262] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이 (가령, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, T366S, L368A, 및 Y407V), 작동체 기능을 조정하는 돌연변이 (가령, EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, L234A, L235A, 및/또는 P329G (가령, L234A 및 L235A)), 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이 (가령, (i) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M252Y, S254T, 및 T256E, 또는 (ii) EU 번호매김 체계에 따라 번호매김될 때, M428L와 함께, 또는 없이, N434S)를 가질 수 있고, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1, 4-90, 및 124-148중 임의의 하나의 서열을 갖는 Fc 폴리펩티드는 홀 돌연변이, 작동체 기능을 조정하는 돌연변이, 그리고 혈청 안정성 또는 혈청 반감기를 증가시키는 돌연변이를 갖도록 변형될 수 있다.

[0263] VII. ERT 효소를 포함하는 설명을 위한 융합 단백질

[0264] 일부 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 효소 대체 요법 (ERT) 효소, ERT 효소 변이체, 또는 이의 촉매적으로 활성 단편에 연계된 제 1 Fc 폴리펩티드; 그리고 상기 제 1 Fc 폴리펩티드와 Fc 이량체를 형성하는 제 2 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 면역글로블린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 이의 항원-결합 부분을 함유하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이며 및/또는 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 Fc 폴리펩티드는 변형된 Fc 폴리펩티드이다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 다른 Fc 폴리펩티드에 이의 이량체화를 촉진하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유하는 변형된 Fc 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 작동체 기능을 감소시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 혈청 반감기를 연장시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체, 가령, 트란스페린 수용체 (TfR)에 결합을 야기하는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다.

[0265] 다른 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 BBB 수용체, 가령, TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 1 폴리펩티드 쇠, 그리고 Fc 이량체를 형성하기 위하여 상기 변형된 Fc 폴리펩티드와 이량체화되는 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 2 폴리펩티드 쇠를 포함한다. ERT 효소는 상기 제 1 또는 상기 제 2 폴리펩티드 쇠와 연계될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 제 2 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 2개의 ERT 효소를 포함하고, 각각은 상기 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 상기 제 1 폴리펩티드 쇠에서 변형된 Fc 폴리펩티드와 동일한 BBB 수용체에 특이적으로 결합하는 BBB 수용체-결합 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 BBB 수용체에 특이적으로 결합하지 않는다.

[0266] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 TfR에 특이적으로 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하

는 제 1 폴리펩티드 쇠와 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 2 폴리펩티드 쇠를 포함하고, 이때 상기 변형된 Fc 폴리펩티드와 상기 Fc 폴리펩티드는 이량체화되어, Fc 이량체를 형성한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA이다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 제 1 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 제 2 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 BBB 수용체, 가령, TfR에 특이적으로 결합하지 않는다.

[0267] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 TfR에 결합하고, T366W (노브) 치환을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 1 폴리펩티드 쇠; 그리고 T366S, L368A, 및 Y407V (홀) 치환을 포함하는 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 2 폴리펩티드 쇠를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 L234A 및 L235A (LALA) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 M252Y, S254T, 및 T256E (YTE) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 L234A 및 L235A (LALA) 치환 및 M252Y, S254T, 및 T256E (YTE) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 234, 235, 252, 254, 256, 및 366에서 인간 IgG1 야생형 잔기들을 포함한다.

[0268] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나에 대하여 명시된 바와 같이 노브, LALA, 및 YTE 돌연변이를 포함하고, 그리고 각 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖거나; 또는 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 101-104중 임의의 하나에 대하여 명시된 홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 포함하고, 각 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖거나; 또는 서열 번호: 101-104중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나를 포함하고, 및 상기 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 101-104중 임의의 하나를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKTHTCPSP; 서열 번호: 113)을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 116, 228, 및 229중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 116, 228, 및 229중 임의의 하나의 서열을 포함한다.

[0269] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 TfR에 결합하고, T366S, L368A, 및 Y407V (홀) 치환을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 1 폴리펩티드 쇠; 그리고 T366W (노브) 치환을 포함하는 Fc 폴리펩티드를 포함하는 제 2 폴리펩티드 쇠를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 L234A 및 L235A (LALA) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 M252Y, S254T, 및 T256E (YTE) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 L234A 및 L235A (LALA) 치환 및 M252Y, S254T, 및 T256E (YTE) 치환을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드는 위치 234, 235, 252, 254, 256, 및 366에서 인간 IgG1 야생형 잔기들을 포함한다.

[0270] 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227중 임의의 하나에 대하여 명시된 홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 포함하고, 각 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖거나; 또는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 109-112중 임의의 하나에 대하여 명시된 노브, LALA, 및 YTE 돌연변이를 포함하고, 각 서열에 대하여 최소한 85% 동일성, 최소한 90% 동일성, 또는 최소한 95% 동일성을 갖거나; 또는 서열 번호: 109-112중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227중 임의의 하나를 포함하고, 상기 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 109-112중 임의의 하나를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKTHTCPSP; 서열 번호: 113)을 함유한다.

[0271] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재는 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 서열 번호: 101-104중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 Fc 폴리펩티드, 또는 서열 번호: 101-104 (가령, 융합 폴리펩티드로써)중 임의의 하나의 서열을 포함하는 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 상기 Fc 폴리펩티드에 링

커, 이를 테면, 연성 링커, 및/또는 힌지 영역 또는 이의 부분 (가령, DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)에 의해 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 IDS 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드에 연계된 IDS 서열은 서열 번호: 115, 117, 231, 232, 235, 및 236중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 115, 117, 231, 232, 235, 및 236중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 120에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 SGSH 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 120의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드에 연계된 SGSH 서열은 서열 번호: 149 및 150중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 149 및 150중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 116, 228, 및 229중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 116, 228, 및 229중 임의의 하나의 서열을 포함한다.

[0272] 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 115의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 115의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 160 및 229중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다.

[0273] 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 231의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 231의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다.

[0274] 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 235의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 205 및 228중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 235의 서열을 포함하는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 169 및 229중 임의의 하나의 서열을 포함하는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함한다.

[0275] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재는 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 서열 번호: 109-112중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 Fc 폴리펩티드, 또는 서열 번호: 109-112(가령, 융합 폴리펩티드로써)중 임의의 하나의 서열을 포함하는 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 상기 Fc 폴리펩티드에 링커, 이를 테면, 연성 링커, 및/또는 힌지 영역 또는 이의 부분 (가령, DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)에 의해 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 IDS 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드에 연계된 IDS 서열은 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 118, 233, 및 237중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 120에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 SGSH 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 120의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드에 연계된 SGSH 서열은 서열 번호: 152 및 153중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 152 및 153중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227중 임의의 하나의 서열에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 변형된 Fc 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)을 함유한다.

[0276] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재는 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 서

열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 변형된 Fc 폴리펩티드, 또는 서열 번호: 97-100, 151, 156-161, 168-173, 180-185, 192-197, 204-209, 및 216-221(가령, 융합 폴리펩티드로써)중 임의의 하나의 서열을 포함하는 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 상기 변형된 Fc 폴리펩티드에 링커, 이를 테면, 연성 링커, 및/또는 힌지 영역 또는 이의 부분 (가령, DKHTCPCPC; 서열 번호: 113)에 의해 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 IDS 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 120에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 SGSH 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 120의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드에 연계된 SGSH 서열은 서열 번호: 154 및 155중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖고, 또는 서열 번호: 154 및 155중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 101-104, 149 및 150중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 Fc 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 서열 번호: 101-104, 149 및 150중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKHTCPCPC; 서열 번호: 113)을 함유한다.

[0277] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질 안에 존재는 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227 중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 변형된 Fc 폴리펩티드, 또는 서열 번호: 105-108, 162-167, 174-179, 186-191, 198-203, 210-215, 및 222-227 (가령, 융합 폴리펩티드로써)중 임의의 하나의 서열을 포함하는 폴리펩티드 쇠에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA는 상기 변형된 Fc 폴리펩티드에 링커, 이를 테면, 연성 링커, 및/또는 힌지 영역 또는 이의 부분 (가령, DKHTCPCPC; 서열 번호: 113)에 의해 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 IDS 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 114, 230, 및 234중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 서열 번호: 120에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 SGSH 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호: 120의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 109-112중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는 Fc 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 서열 번호: 109-112중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 서열 번호: 152 및 153중 임의의 하나에 대하여 최소한 85%, 최소한 90%, 또는 최소한 95% 동일성을 갖는, 또는 서열 번호: 152 및 153중 임의의 하나의 서열을 포함하는 Fc 폴리펩티드에 연계된 SGSH 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드 및/또는 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, DKHTCPCPC; 서열 번호: 113)을 함유한다.

[0278] VIII. 결합 역학, 친화력, 너 농도, 및 너 노출 측정

[0279] 본원에서 기술된 융합 단백질 및 다른 조성물은 광범위한 결합 친화력을 가질 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 단백질은 혈액-뇌 장벽 (BBB) 수용체, 가령, 트란스페린 수용체 (TfR)에 대하여, 1 pM 내지 10 μM 범위의 친화력을 갖는다. 일부 구체예들에서, TfR에 대한 친화력은 1 nM 내지 5 μM, 또는 10 nM 내지 1 μM 범위이다. 일부 구체예들에서, TfR에 대한 친화력은 약 50 nM 내지 약 250 nM 범위이다.

[0280] 일부 구체예들에서, TfR-결합 폴리펩티드의 친화력은 단가(monovalent) 포맷에서 측정될 수 있다. 다른 구체예들에서, 친화력은 이가(bivalent) 포맷, 가령, 폴리펩티드-Fab 융합 단백질을 포함하는 이량체로써 측정된다.

[0281] BBB 수용체, 가령, TfR에 대한 결합을 분석하기 위하여, 결합 친화력, 결합 역학, 및 가교-활성을 분석하는 방법들은 당분야에 공지되어 있다. 이들 방법은 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 고형-상 결합 검정(가령, ELISA 검정), 면역침전, 표면 플라즈몬 공명 (가령, Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ)), 역학 배제 검정(가령, KinExA®), 유동 세포계측법, 형광-활성화된 세포 분류 (FACS), BioLayer 간섭측정 (가령, Octet® (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA)), 및 Western 블랏 분석. 일부 구체예들에서, ELISA를 이용하여 결합 친화력 및/또는 가교-활성을 측정한다. ELISA 검정을 수행하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 또한 하기 실시예 섹션에 기재되어 있다. 일부 구체예들에서, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 이용하여 결합 친화력, 결합 역학, 및/또는 가교-활성을 측정한다. 일부 구체예들에서, 역학 배제 검정(kinetic exclusion

assays)을 이용하여 결합 친화력, 결합 역학, 및/또는 가교-활성을 측정한다. 일부 구체예들에서, BioLayer 간섭측정 검정을 이용하여 결합 친화력, 결합 역학, 및/또는 가교-활성을 측정한다.

[0282] 결합 친화력 (가령, Tfr에 대한)을 측정하는 비-제한적 실시예는 하기 실시예 13에 기술되며, 이때 Biacore™ 기구를 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의한 친화력을 측정하였다. 이 방법에서, 관심대상의 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, 또는 Tfr-결합 항체는 센서 칩 상에 포획되고, Tfr의 연속 희석물은 특정 유속 (가령, 30 μL/분) 및 온도 (가령, 실온)에서 센서 칩으로 주입된다. 샘플은 특정된 연합 및 해리 시간 (가령, 차례로 45 초 및 180 초)을 사용하고, 센서 칩 재생에 의해 분석된다. 결합 반응은 대조군(가령, 유사한 밀도에서 관련이 없는 IgG를 사용하여)으로부터 측정된 반응을 차감함으로써 보정 후, 농도에 대한 평형 반응을 설정하는 소프트웨어를 사용하여 정상-상태(steady-state) 친화력을 결정할 수 있다.

[0283] 뇌 및/또는 혈장에서 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, Tfr-결합 항체, 또는 제제 (가령, 상기 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, 또는 Tfr-결합 항체에 연계된)의 농도는 예를 들면, 인간 트란스페린 수용체 (hTfr) 녹-인 마우스 모델을 이용하여 측정할 수 있다. 이러한 모델을 이용하여, 예를 들면, 최대 뇌 농도 (C<sub>max</sub>) 및/또는 뇌 노출을 측정하고 및/또는 비교함으로써, 가령, C<sub>max</sub>이 증가될 것인지, 및/또는 뇌 노출이 연장되는 지를 결정한다. 인간 정점 Tfr (Tfr<sup>ms/hu</sup>) 마우스 녹-인 모델을 창작하는 것은 하기 실시예 12에 기술된다. 적합한 모델을 생성하기 위해, CRISPR/ Cas9 시스템을 사용하여, 무린 *Tfrc* 유전자 내 (가령, 이때 생체내 발현은 내생성 프로모터의 제어 하에 있다)에서 인간 *Tfrc* 정점 도메인을 발현하는 마우스를 생성할 수 있다. 구체적으로, Cas9, 단일 안내(guide) RNAs 및 공여(donor) DNA (가령, 마우스에서 발현을 위하여 코돈 최적화된 인간 정점 도메인 코딩 서열)는 마우스 배아 안으로 (가령, 전핵(pronuclear) 주사) 도입될 수 있다. 그런 다음, 배아를 모의(pseudo) 임신부에게 옮길 수 있다. 배아를 제공받은 암컷 자손으로부터 창립자 수컷(founder male)은 야생형 암컷에게 새끼를 낳아, F1 이형접합성(heterozygous) 마우스를 낳을 것이다. 동형 접합성(homozygous) 마우스는 이어서 F1 세대 이형접합성 마우스의 번식으로부터 후속적으로 생성될 수 있다.

[0284] 상기 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, Tfr-결합 항체, 또는 제제 (가령, 연계된 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, 또는 Tfr-결합 항체에 연계된)의 뇌 및/또는 혈장 농도 또는 노출에 관한 평가를 위하여, 상기 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, Tfr-결합 항체 (가령, 상기 제제에 연계된)가 상기 마우스 모델 (가령, Tfr<sup>ms/hu</sup>)에 투여될 수 있다. 적절한 시간 후, 적합한 용액으로 혈관계를 관류시킨 후, 마우스로부터 혈장 샘플을 수득할 수 있다. 관류 후, 뇌 (또는 이의 일부)를 추출하고, 균질화하고 그리고 용해시킬 수 있다. 그 다음, 혈장 및/또는 뇌 용해물에서 상기 제제의 농도는 당업자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 비-제한적인 예로서, 하기 실시예 3에 기재된 것과 같은 ELISA-기반 분석법을 사용하여 농도를 측정할 수 있다. 간략하게 설명하자면, 제제, 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드, Tfr-결합 펩티드, 또는 Tfr-결합 항체 (예를 들어, 혈장 또는 용해물 안에)의 농도는 샌드위치 ELISA를 사용하여 정량될 수 있다. 포획 항체 (가령, 항-Fc 포획 항체)는 플레이트 (가령, 384-웰 MaxiSorp™ 플레이트) 상에 바람직한 농도 (가령, 약 3 μg/mL)로 피복될 수 있다. 상기 플레이트를 차단시키고 (가령, 5% BSA를 사용하여), 그 다음 희석된(가령, 1:1,000 또는 1:10,000) 혈장과 함께 항온처리되었다. 그 다음, 탐지 항체가 원하는 농도 (가령, 약 0.5 μg/mL)로 추가되었고, 이어서 2차 항체, 이를 테면, 항-염소-HRP 항체가 추가되었다. 이어서, 플레이트를 현상하고 (가령, TMB 기질을 사용하여), 정지시키고 (가령, 황산으로), 플레이트 판독기 (가령, BioTek 플레이트 판독기)에서 적절한 파장 (가령, 450 nm)에서 측정된 흡광도를 갖는다. 적절한 (가령, 4-배) 일련의 희석 및 4-매개변수 로지스틱 회귀(logistic regression) 분석과 같은 알고리즘을 사용하여 피팅함으로써 표준 곡선이 생성될 수 있다.

[0285] 녹-인 마우스 모델에 다양한 투여량을 투여함으로써 표준 곡선이 생성될 수 있다. 상기 녹-인 마우스 모델에게 상이하게 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드들, Tfr-결합 펩티드들, 또는 Tfr-결합 항체 (가령, 상이한 Tfr 친화력을 갖는)에 연계된 제제, 또는 기준 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 관심 대상의 상기 폴리펩티드 또는 단백질보다 Tfr에 대하여 더 약한 친화력을 갖는)에 연계된 제제를 투여함으로써, 상기 제제에 뇌 노출 및/또는 뇌에서 상기 제제의 C<sub>max</sub> 값에 있어서 공작된 Tfr-결합 폴리펩티드들, Tfr-결합 펩티드들, 또는 Tfr-결합 항체의 효과 비교를 할 수 있다.

[0286] IX. FC 폴리펩티드들에 연계된 ERT 효소

[0287] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 본원에서 기술된 2개의 Fc 폴리펩티드를 포함하고, 상기 Fc 폴리펩티드중 하나 또는 둘 모두는 부분적 또는 온전한(full) 힌지 영역을 더 포함할 수 있다. 상기 힌지 영역

은 임의의 면역글로블린 하위클래스 또는 아이소형(isotype)으로부터 유래될 수 있다. 설명을 위한 면역글로블린 힌지는 IgG 힌지 영역, 이를 테면, IgG1 힌지 영역, *가령*, 인간 IgG1 힌지 아미노산 서열 EPKSCDKTHTCPPCP (서열 번호: 95) 또는 이의 부분 (*가령*, DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)이다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 영역은 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단 영역에 있다.

[0288] 일부 구체예들에서, Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 링커, *가령*, 펩티드 링커에 의해 연결된다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 상기 ERT 효소에 펩티드 결합에 의해, 또는 펩티드 링커에 의해 연계되어, *가령*, 이는 융합 폴리펩티드가 된다. 상기 펩티드 링커는 그것이 결합된 Fc 폴리펩티드에 대한 ERT 효소의 회전을 허용하도록; 및/또는 프로테아제에 의한 분해에 내성이 있도록 구성될 수 있다. 펩티드 링커는 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 펩티드 링커는 연성 링커, *가령*, 아미노산 이를 테면, Gly, Asn, Ser, Thr, Ala, 및 이와 유사한 것들을 함유하는, 연성 링커일 수 있다. 이러한 링커는 공지된 파라미터를 사용하여 설계되고, 임의의 길이일 수 있고, 임의의 길이의 단위가 임의의 수로 반복 (예를 들어, Gly 및 Ser 잔기의 반복 단위)을 함유할 수 있다. 예를 들면, 상기 링커는 반복부, 이를 테면, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그 이상의 Gly<sub>4</sub>-Ser (서열 번호: 239) 반복부, 또는 단일 Gly<sub>4</sub>-Ser (서열 번호: 239)를 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 펩티드 링커는 프로테아제 절단 부위, *가령*, 중추 신경계에 존재하는 효소에 의해 절단가능한 부위를 함유할 수 있다.

[0289] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단에, *가령*, Gly<sub>4</sub>-Ser 링커 (서열 번호: 239) 또는 (Gly<sub>4</sub>-Ser)<sub>2</sub> 링커 (서열 번호: 240)에 연결된다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드는 N-말단에서 링커에 연결된, 또는 상기 ERT 효소에 직접적으로 연결된, 힌지 서열 또는 부분 힌지 서열을 포함할 수 있다.

[0290] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 Fc 폴리펩티드의 C-말단에, *가령*, Gly<sub>4</sub>-Ser 링커 (서열 번호: 239) 또는 (Gly<sub>4</sub>-Ser)<sub>2</sub> 링커 (서열 번호: 240)에 의해 연결된다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 폴리펩티드의 C-말단은 상기 ERT 효소에 직접적으로 연결된다.

[0291] 일부 구체예들에서, 상기 ERT 효소는 상기 Fc 폴리펩티드에 화학적 가교제에 의해 연결된다. 이러한 접합체는 공지된 화학적 가교-시약 및 프로토콜을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들면, 당업자에게 공지되어 있고, 관심 작용제와 폴리펩티드를 가교하는데 유용한 다수의 화학적 가교제들이 있다. 예를 들면, 상기 가교제는 이중기능성(heterobifunctional) 가교제이며, 이는 단계적으로 분자를 연결하는 데 사용될 수 있다. 이중기능성 가교제는 단백질을 접합(conjugating)하기 위한 보다 특정한 커플링 방법을 설계할 수 있는 능력을 제공하여, 동종-단백질 중합체와 같은 원하지 않는 부반응(side reactions)의 발생을 감소시킨다. 다양한 이중기능성 가교제들이 당분야에 공지되어 있는데, 여기에는 N-히드록시숙시미드 (NHS) 또는 이의 수용성 유사체 N-히드록시술폰숙시미드 (술폰-NHS), 숙시니미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC), m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙시미드 에스테르 (MBS); N-숙시니미딜 (4-요오드아세틸) 아미노벤조에이트 (SIAB), 숙시니미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트 (SMPB), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC); 4-숙시니미딜옥시카르보닐-a-메틸-a-(2-피리딜디티오)-톨루엔 (SMPT), N-숙시니미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피로네이트 (SPDP), 및 숙시니미딜 6-[3-(2-피리딜디티오)프로피로네이트]헥사노메이트 (LC-SPDP). N-히드록시숙시미드 모이어티를 갖는 이들 가교제는 N-히드록시술폰숙시미드 유사체로 획득될 수 있는데, 이들은 일반적으로 더 큰 수용성(water solubility)을 갖는다. 또한, 연계 사슬(linking chain) 내에 디설파이드 다리를 갖는 가교제는 *생체내*에서 링커 절단량을 감소시키기 위해, 알킬 유도체 대신에 합성될 수 있다. 이중기능성 가교제에 추가하여, 동종이중성 및 광반응성 가교제를 비롯한, 다수의 다른 가교제가 존재한다. 디숙시니미딜 수브크레이트 (DSS), 비스말레이미도헥산 (BMH) 및 디메틸피멜리미데이트. 2HC1 (DMP)는 유용한 동종이중성 가교제이며, 및 비스-[B-(4-아지도살리클라미도)에틸]이황화물 (BASED) 및 N-숙시니미딜-6(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노메이트 (SANPAH)는 광반응성 가교제의 유용한 예이다.

[0292] X. 단백질 활성의 평가

[0293] ERT 효소 이를 테면, *가령*, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA를 포함하는 본원에서 기술된 융합 단백질의 활성은 인위적인 기질, 이를 테면, 실시예 섹션에서 기술된 것들을 이용하여 시험관내 활성을 측정하는 검정들을 비롯한 다양한 검증을 이용하여 평가될 수 있다. *시험관내*에서 IDS 활성을 측정하기 위한 예시용 프로토콜은 실시예 2에서 제공된다. *시험관내*에서 ASM 활성을 측정하기 위한 예시용 프로토콜은 실시예 5에서 제공된다. *시험관내*에서 SGSH 활성을 측정하기 위한 예시용 프로토콜은 실시예 7 및 8에서 제공된다.

[0294] 일부 측면들에서, IDS 활성은 글리코사미노글리칸 (GAGs) 헤파란 및 데르마탄 술페이트-이들이 축적되면 IDS 결

펩 결과가 됨-의 양 측정을 위하여, 샘플, 이를 테면, 세포 샘플, 조직 샘플, 또는 유체 샘플 (가령, CSF 또는 뇨)을 검정함으로써, 평가될 수 있다. 헤파란 및 데르마탄 술페이트의 양은 샘플 안에 존재하는 GAGs를 헤파란 분해효소 및 콘드로이티나제으로 절단함으로써 측정된다. 결과로 생성된 디사카라이드는 그 다음 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 검정될 수 있다. 헤파란 및 데르마탄 술페이트 축적 수준이 높은 샘플은 헤파란 및 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 증가된 양을 가질 것이다. 따라서, 디사카라이드의 수준은 IDS 효소 활성화에 대해 역비례한다.

[0295] 질량분석법 (가령, LC-MS/MS) 검정은 GAGs가 축적되는 세포 샘플, 조직 샘플, 및 유체 샘플을 비롯한 임의의 샘플에서 실행될 수 있다. 이러한 샘플은 본원에 기술된 IDS-함유 단백질, 예를 들어, 시험 관내 세포에 투여되거나, 또는구체예들에서 대상에게 생체내 투여되는 단백질의 활성을 모니터링하기 위하여 평가될 수 있다. 상기 대상은 동물, 이를 테면, 설치류, 가령, 마우스, 또는 비-인간 영장류일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 인간 환자, 이를 테면, IDS 요법으로 치료를 받고 있는 Hunter 증후군을 갖는 환자이며 이때 상기 검정을 이용하여 당해 환자에서 IDS 활성을 모니터링한다. 일부 구체예들에서, 상기 인간 환자는 본원에서 기술된 융합 단백질로 치료를 받고 있다.

[0296] 세포 샘플, 이를 테면, 세포 또는 조직 샘플의 경우, 상기 검정은 세포를 파괴하고, 개방 미세소포를 부수는 것을 포함한다. 냉동-해동 및/또는 초음파분해를 이용하여, 세포를 파괴하고, 개방 미세소포를 부수면, GAGs를 포함하는 추출물(가령, 세포 추출물)을 수득할 수 있다. 그 다음, GAGs는 헤파란분해효소 (가령, 본원에서 기술된 임의의) 및 콘드로이티나제로 처리되며, 이들은 헤파란 술페이트 및 데르마탄 술페이트 GAGs를 파괴한다. 절단 후, GAG 디사카라이드를 함유하는 상청액이 획득되고, 상기 디사카라이드 산물은 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 분석된다. 설명을 위한 프로토콜이 실시예 2에 제공된다.

[0297] 일부 구체예들에서, IDS 활성화에 대하여 검정될 세포 샘플을 세척하고, 냉동한다. 세포 펠렛은 디사카라이드 소화 완충제(digestion buffer)에서 초음파분쇄된다. 그 다음, 초음파분쇄된 샘플로부터 바람직한 양의 전체 단백질은 헤파란분해효소 I, 헤파란분해효소 II, 헤파란분해효소 III, 및 콘드로이티나제 B이 포함된 소화 완충액에 추가되며, 이때 후자 효소는 데르마탄 술페이트에 특이적이다. 소화 후(가령, 약 3 시간, 30°C), 상기 효소는 EDTA 및 가열에 의해 비활성화된다. 그 다음, 샘플은 가령, 16,000 x G에서 원심분리되고, 상청액은 원심 필터로 이동되어, 약 14,000 x G에서 원심분리된다. 그 다음, 디사카라이드는 검정 완충제:아세트니트릴(1:1 v/v 비율)에 재현탁된 후, 가령, 실시예 2에 기술된 바와 같이, 액체 크로마토그래피와 전자분무 질량분석법에 의해 분석된다. GAG-유래된 디사카라이드 산물은 시판되는 이용가능한 기준 표준의 것과 비교하여 정제 시간 기반에 의해 식별될 수 있다. 설명을 위한 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드는 DOS0 및 D2S0 (Lawrence 외, *Nat. Methods*, 5:291-292 (2008)에 따른 명명법)을 포함한다.

[0298] 다른 측면들에서, SGSH 활성화는 샘플 안, 이를 테면, 세포 샘플 또는 조직 샘플에서 헤파란 술페이트 글리코사미노글리칸 (GAGs)-이의 축적은 SGSH 결핍의 결과임-의 양을 검정함으로써, 분석된다. 헤파란 및 데르마탄 술페이트의 양은 샘플 안에 존재하는 GAGs를 헤파란분해효소(가령, 본원에서 기술된 임의의)로 절단함으로써 측정된다. 결과로 생성된 디사카라이드는 그 다음 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 검정될 수 있다. 헤파란 술페이트 축적 수준이 높은 샘플은 헤파란 술페이트-유래된 디사카라이드의 증가된 양을 가질 것이다. 따라서, 디사카라이드의 수준은 SGSH 효소 활성화에 대해 역비례한다.

[0299] 질량분석법 (가령, LC-MS/MS) 검정은 GAGs가 축적되는 세포 샘플, 조직 샘플, 및 유체 샘플을 비롯한 임의의 샘플에서 실행될 수 있다. 이러한 샘플은 본원에 기술된 SGSH-함유 단백질, 예를 들어, 시험 관내 세포에 투여되거나, 또는구체예들에서 대상에게 생체내 투여되는 단백질의 활성을 모니터링하기 위하여 평가될 수 있다. 상기 대상은 동물, 이를 테면, 설치류, 가령, 마우스, 또는 비-인간 영장류일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 인간 환자, 이를 테면, SGSH 요법으로 치료를 받고 있는 Sanfilippo 증후군을 갖는 환자이며 이때 상기 검정을 이용하여 당해 환자에서 SGSH 활성을 모니터링한다. 일부 구체예들에서, 상기 인간 환자는 본원에서 기술된 융합 단백질로 치료를 받고 있다.

[0300] 세포 샘플, 이를 테면, 세포 또는 조직 샘플의 경우, 상기 검정은 세포를 파괴하고, 및/또는 개방 미세소포를 부수는 것을 포함한다. 냉동-해동 및/또는 초음파분해를 이용하여, 세포를 파괴하고, 개방 미세소포를 부수면, GAGs를 포함하는 추출물(가령, 세포 추출물)을 수득할 수 있다. 그 다음, GAGs는 헤파란분해효소 (가령, 본원에서 기술된 임의의)로 처리되며, 이들은 헤파란 술페이트 GAGs를 파괴한다. 절단 후, GAG 디사카라이드를 함유하는 상청액이 획득되고, 상기 디사카라이드 산물은 질량분석법 (가령, LC-MS/MS)에 의해 분석된다. 설명을 위한 프로토콜이 실시예 7에 제공된다.

- [0301] 일부 구체예들에서, SGSH 활성에 대하여 검정될 세포 샘플을 세척하고, 냉동한다. 세포 펠렛은 디사카라이드 소화 완충제에서 초음파분쇄된다. 그 다음, 초음파분쇄된 샘플로부터 원하는 양의 전체 단백질이 헤파린분해효소 I, 헤파린분해효소 II, 및/또는 헤파린분해효소 III을 포함하는 소화 완충액에 추가된다. 소화 후(가령, 약 3 시간, 30°C), 상기 효소는 EDTA 및 가열에 의해 비활성화된다. 그 다음, 샘플은 가령, 16,000 x G에서 원심 분리되고, 상청액은 원심 필터로 이동되어, 약 14,000 x G에서 원심분리된다. 그 다음, 디사카라이드는 검정 완충제:아세토니트릴(1:1 v/v 비율)에 재현탁된 후, 가령, 실시예 7에 기술된 바와 같이, 액체 크로마토그래피와 전자분무 질량분석법에 의해 분석된다. GAG-유래된 디사카라이드 산물은 시판되는 이용가능한 기준 표준의 것과 비교하여 정제 시간 기반에 의해 식별될 수 있다. 설명을 위한 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드는 DOSO 및 D2SO (Lawrence 외, *Nat. Methods*, 5:291-292 (2008)에 따른 명명법)을 포함한다.
- [0302] 일부 구체예들에서, 조직 샘플이 평가된다. 조직 샘플은 상기에서 기술된 검정-다만, 다중 자유-해동(free-thaw) 주기, 가령, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 주기 없이-을 이용하여 평가되는데, 전형적으로 미세소포가 파괴되어 개방되었는 지를 확인하기 위한 초음파분해 단계 전에 포함된다.
- [0303] 본원에서 기술된 검정에 의해 평가될 수 있는 샘플에는 뇌, 간, 신장, 폐, 비장, 혈장, 혈청, 뇌척수액 (CSF), 및 노가 포함된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 효소-Fc 융합 단백질 (가령, IDS-Fc 또는 SGSH-Fc 융합 단백질)을 제공받은 환자의 CSF 샘플이 평가될 수 있다.
- [0304] XI. 핵산, 벡터, 및 숙주 세포
- [0305] 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질 안에 함유된 폴리펩티드 쇠는 전형적으로 재조합 방법을 사용하여 제조된다. 따라서, 일부 측면들에서, 본 명세서는 본원에 기재된 바와 같은 Fc 폴리펩티드를 포함하는 임의의 폴리펩티드 쇠를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산, 그리고 폴리펩티드-인코딩 핵산이 도입되어, 이들을 복제하고 및/또는 발현시키는데 사용되는 숙주 세포를 제공한다. 일부 구체예들에서, 상기 숙주 세포는 진핵 세포, 가령, 인간 세포다.
- [0306] 또다른 측면에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드 쇠를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 상기 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥 또는 이중-가닥이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 DNA이다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 cDNA이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 RNA이다.
- [0307] 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 핵산 구조체(construct) 안에 포함된다. 일부 구체예들에서, 상기 구조체는 복제가능한(replicable) 벡터이다. 일부 구체예들에서, 상기 벡터는 플라스미드, 바이러스벡터, 파아지미드(phagemid), 이스트 염색체 벡터, 및 비-에피솜성(episomal) 포유류 벡터로부터 선택된다.
- [0308] 일부 구체예들에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 발현 구조체 내에서 하나 또는 그 이상의 조절 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된다. 구체예들의 하나의 시리즈에서, 상기 핵산 발현 구조체들은 표면 발현 라이브러리(library)로 이용하기 위하여 맞춤형작된다(adapted for). 일부 구체예들에서, 상기 라이브러리는 이스트에서 표면 발현용으로 맞춤형작된다. 일부 구체예들에서, 상기 라이브러리는 파아지에서 표면 발현용으로 맞춤형작된다. 구체예들의 또다른 시리즈에서, 상기 핵산 발현 구조체들은 밀리그램 또는 그램 양의 폴리펩티드 단리를 허용하는 시스템 안에서 상기 폴리펩티드의 발현용으로 맞춤형작된다. 일부 구체예들에서, 상기 시스템은 포유류 세포 발현 시스템이다. 일부 구체예들에서, 상기 시스템은 이스트 세포 발현 시스템이다.
- [0309] 재조합(recombinant) 폴리펩티드의 생성을 위한 발현 비히클은 플라스미드 및 다른 벡터들을 포함한다. 예를 들면, 적합한 벡터는 다음의 유형의 플라스미드를 포함한다: 원핵 세포, 이를 테면, 대장균에서 발현을 위한 pBR322-유도된 플라스미드, pEMBL-유도된 플라스미드, pEX-유도된 플라스미드, pBTac-유도된 플라스미드 및 pUC-유도된 플라스미드. pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg-유도된 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유류 발현 벡터의 예들이다. 대안으로, 바이러스, 이를 테면, 소의 유두종 바이러스 (BPV-1), 또는 Epstein-Barr 바이러스 (pHEBo, pREP-유도된 그리고 p205)의 유도체들이 진핵 세포에서 폴리펩티드의 일시적 발현에 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 일부 경우들에 있어서, 벡로로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩티드를 발현시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 벡로로바이러스 발현 시스템의 예로는 pVL-유도된 벡터 (이를 테면, pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유도된 벡터 (이를 테면, pAcUW1), 및 pBlueBac-유도된 벡터를 포함한다. 추가 발현 시스템은 아데노바이러스, 아데노-연합된 바이러스, 및 다른 바이러스발현 시스템을 포함한다.
- [0310] 벡터는 임의의 적합한 숙주 세포로 형질전환될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 숙주 세포, 가령, 박테리아

또는 이스트 세포는 표면 발현 라이브러리로 사용을 위하여 맞춤형작될 수 있다. 일부 세포에서, 박터는 숙주 세포에서 발현되어, 비교적 다량의 폴리펩티드를 발현시킨다. 이러한 숙주 세포는 포유류 세포, 이스트 세포, 곤충 세포 및 원핵 세포를 포함한다. 일부 구체예들에서, 이들 세포는 포유류 세포, 이를 테면, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 베이비 햄스터 신장 (BHK) 세포, NSO 세포, YO 세포, HEK293 세포, COS 세포, Vero 세포, 또는 HeLa 세포이다.

[0311] 본원에서 기술된 하나 또는 그 이상의 Fc 폴리펩티드쇄들을 인코딩하는 발현 박터로 형질감염된 숙주 세포는 하나 또는 그 이상의 폴리펩티드들의 발현이 발생하도록 허용하는 적절한 조건 하에 배양될 수 있다. 상기 폴리펩티드는 분비되고, 이 폴리펩티드를 함유하는 세포와 배지 혼합물로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, 상기 폴리펩티드들은 세포질 또는 막 분획(fraction) 내에 보유될 수 있으며, 그리고 이들 세포는 원하는 방법을 이용하여 수거되고, 용해되고, 단백질을 분리된다.

[0312] XII. 치료제 방법

[0313] 본원에서 기술된 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된 융합 단백질 또는 제제 (가령, 치료제 제제)를 이용하여 치료요법적으로 LSD를 치료할 수 있다. 일부 구체예들에서, Hunter 증후군을 갖는 환자는 IDS를 포함하는, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된, 융합 단백질 또는 제제로 치료된다. 일부 구체예들에서, Sanfilippo 증후군을 갖는 환자는 SGSH를 포함하는, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된, 융합 단백질 또는 제제로 치료된다. 일부 구체예들에서, Niemann-Pick 질환을 갖는 환자는 ASM을 포함하는, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된, 융합 단백질 또는 제제로 치료된다. 일부 구체예들에서, Gaucher 질환 또는 Parkinson 질환을 갖는 환자는 GBA를 포함하는, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된, 융합 단백질 또는 제제로 치료된다.

[0314] ERT 효소, 가령, IDS, SGSH, ASM, 또는 GBA를 포함하는 본원에서 기술된 융합 단백질은 치료요법적으로 효과량 또는 투여량으로 대상에게 투여된다. 설명을 위한 투여량(dosages)에는 약 0.01 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 범위의 일일 투여량이 포함되며, 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 최소한 약 500 단위 (U)/mg, 약 1,000 U/mg, 또는 최소한 약 1,500, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 또는 10,000 U/mg의 효소 활성을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 효소 활성은 최소한 약 11,000 U/mg, 또는 최소한 약 12,000, 13,000, 14,000, 15,000, 16,000, 17,000, 18,000, 19,000, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 45,000, 또는 50,000 U/mg; 또는 약 500 U/mg 내지 약 50,000 U/mg 범위 안의 임의의 것이다. 그러나, 투여량은 선택된 투여 경로, 조성물의 제형, 환자 반응, 상태의 중증도, 대상의 체중 및 처방 의사의 판단을 포함하여 여러 가지 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여량은 개별 환자의 요구에 따라, 시간이 지남에 따라, 증가 또는 감소될 수 있다. 일부 구체예들에서, 초기에 환자에게 저용량이 제공되고, 이어서 환자에게 허용되는 효과적인 용량으로 증가된다. 효과량의 결정은 당업자의 능력 범위 안에 있다.

[0315] 다양한 구체예들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질은 비경구로 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 정맥내로 투여된다. 정맥 내 투여는 예를 들어, 약 10 내지 약 30 분의 기간에 걸쳐, 또는 최소한 1 시간, 2 시간 또는 3 시간에 걸친 주입에 의해 이루어질 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 단백질은 정맥내 볼루스(bolus)로 투여된다. 주입 및 볼루스 투여 조합이 또한 이용될 수 있다.

[0316] 일부 비경구 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된 융합 단백질 또는 제제 (가령, 치료제 제제)는 복강내, 피하, 피내(intradermally) 또는 근육내 투여된다. 일부 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된 상기 단백질 또는 제제는 피내, 또는 근육내로 투여된다. 일부 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된 상기 단백질 또는 제제는 척추강내, 이를 테면, 경막외 투여에 의해 또는 뇌 실내로 투여된다.

[0317] 다른 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체에 연계된 융합 단백질 또는 제제 (가령, 치료제 제제)는 경구 투여, 폐 투여, 비강내 투여, 안구 투여, 또는 국소 투여에 의해 투여될 수 있다. 폐 투여는 또한 예를 들어, 흡입기(inhaler) 또는 분무기(nebulizer)를 사용하고, 에어로졸화(aerosolizing) 제제를 사용한 제형(formulation)에 의해 사용될 수 있다.

[0318] XIII. 단백질 대체를 위한 방법

- [0319] 다른 측면들에서, 포유류의 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로 질러 제제 (가령, 리소좀 저장 장애 (LSD)를 치료하는데 유용한 제제)를 운반하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 트란스페린 수용체 (TfR)에 약 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 결합하는(가령, 특이적으로 결합하는) 폴리펩티드 또는 단백질을 BBB를 노출시키는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 상기 제제에 연계되고, BBB를 가로 질러 상기 연계된 제제를 운반한다. 일부 구체예들에서, 포유류의 뇌 안에서 상기 제제의 최대 농도 ( $C_{max}$ )는 개선된다(가령, 증가된다).
- [0320] 다른 측면들에서, LSD를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 포유류에게 50 nM 내지 약 250 nM의 친화력으로 TfR에 결합하는(가령, 특이적으로 결합하는) 폴리펩티드 또는 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 LSD를 치료하는 제제에 연계되며, 그 다음 당해 포유류의 뇌에 상기 제제를 노출시킨다.
- [0321] 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 또는 250 nM의 친화력으로 TfR에 결합한다(가령, 특이적으로 결합). 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 약 100 nM 내지 약 200 nM 또는 약 110 nM 내지 약 150 nM의 친화력으로 TfR에 결합한다.
- [0322] 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 상기 제제에 연계된)은 더 약한 친화력으로 TfR에 결합한다(가령, 특이적으로 결합한다) 기준 폴리펩티드 또는 단백질에 연계된 상기 제제와 비교하였을 때, 뇌 안에서 상기 제제의  $C_{max}$ 를 개선(가령, 증가)시킨다.
- [0323] 일부 구체예들에서, 뇌 안에서 상기 제제의  $C_{max}$ 는 기준 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 더 약한 친화력으로 TfR에 결합하는)에 연계된 상기 제제와 비교하였을 때, 최소한 약 1.1-배, 1.2-배, 1.3-배, 1.4-배, 1.5-배, 1.6-배, 1.7-배, 1.8-배, 1.9-배, 2-배, 2.2-배, 2.4-배, 2.6-배, 2.8-배, 3-배, 4-배, 5-배, 또는 그 이상 개선(가령, 증가)된다.
- [0324] 일부 구체예들에서, 포유류의 뇌는 기준 폴리펩티드 또는 단백질에 연계된 제제와 비교하였을 때, 더 짧은 기간 동안 치료요법적으로 효과적인 농도 (가령, LSD의 하나 또는 그 이상의 신호 또는 증상을 치료하는데 충분한 농도)에서 상기 제제에 노출된다. 일부 구체예들에서, 뇌 노출 기간은 최소한 약 5%, 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 85%, 90%, 95%, 또는 98% 단축된다.
- [0325] 일부 구체예들에서, 뇌 노출은 시간에 대한 함수로써 뇌 노출 (가령, 뇌 안에 상기 제제의 농도)이 플로팅되며, 곡선 아래 면적(AUC)이 산출되어, 정량화된다. 감소된 AUC는 감소된 또는 단축된 뇌 노출을 나타낼 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료요법적으로 효과적인 농도에서)에 대한 뇌 노출 시간이 단축된다.
- [0326] 일부 구체예들에서, 상기 기준 폴리펩티드 또는 단백질은 TfR에 약 250 nM, 300 nM, 350 nM, 400 nM, 450 nM, 500 nM, 550 nM, 또는 600 nM의 친화력 또는 이 보다 더 약한 친화력으로 결합한다 (가령, 특이적으로 결합한다). 일부 구체예들에서, 상기 기준 폴리펩티드 또는 단백질은 상기 TfR에 약 600 nM 또는 이보다 더 약한 친화력으로 결합한다.
- [0327] 일부 구체예들에서, 상기 포유류는 영장류 (가령, 인간)이다. 일부 구체예들에서, 상기 인간은 LSD에 대한 치료가 필요한 환자이다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 하나 또는 그 이상의 LSD의 징후 또는 증상을 가지고 있다.
- [0328] 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 영장류 TfR에 결합한다(가령, 특이적으로 결합한다). 일부 구체예들에서, 상기 영장류 TfR은 인간 TfR이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 TfR 정점 도메인에 결합한다.
- [0329] 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)는 공작된 TfR-결합 폴리펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 공작된 TfR-결합 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드가 TfR에로의 특이적 결합을 허용하는 변형을 갖는 CH3 또는 CH2 도메인을 포함한다. 공작된 TfR-결합 폴리펩티드들의 적합한 비-제한적 실시예들이 본원에서 기술된다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 표 4 또는 표 5에 기술된 공작된 TfR-결합 폴리펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 CH3C.35.20.2, CH3C.35.23.2, CH3C.35.23.5, CH3C.35.21.17, 및 CH3C.35.21.17.2로 구성된 군에서 선택된 공작된 TfR-결합 폴리펩티드에 연계된다.
- [0330] 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)는 TfR-결합 펩티드에 연계된다. 일부 구체예들에서, 상기

TfR-결합 펩티드는 약 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개의 아미노산 길이를 갖는 짧은 펩티드이다. 적합한 펩티드들 (가령, 바람직한 범위의 친화력으로 TfR에 결합하는)를 생성, 스크리닝 및 식별하는 방법들은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 네가티브 및 포지티브 선별의 교대 라운드가 사용되는 파아지 디스플레이(phage display) 전략을 사용하여 적합한 펩티드를 식별해낼 수 있다. 이 전략은 가령, Lee 외, *Eur. J. Biochem.*, 268:2004-2012 (2001)에 기술되며, 이는 모든 목적으로 이의 전문이 본원에 편입된다.

[0331] 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)는 TfR-결합 항체에 연계된다. 적합한 TfR-결합 항체의 비-제한적인 예로는 Thom 외, *Mol. Pharm.*, 15(4):1420-1431 (2018)에서 기술된, OX26 항-TfR 항체 (가령, 약 76 nM, 108 nM, 및 174 nM의 친화력을 갖는)이다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 TfR에 특이적으로 결합하는 항체 가변 영역을 포함하는 단백질에 연계된다. 일부 경우들에서, 상기 단백질은 Fab 또는 scFv를 포함한다.

[0332] 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)은 단백질 (가령, 효소)이다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 단백질 대체 치료제다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 포유류의 세포 또는 조직 (가령, 신경 세포 또는 조직)에 결핍된(가령, 과소발현되거나 또는 없는) 단백질 또는 효소다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 포유류의 정상적인 건강한 세포 또는 조직 (가령, 신경 세포 또는 조직)에서는 내생적이거나 또는 발현되지만, 그러나 LSD 치료를 받는 포유류에서는 결핍된 (가령, 상기 대응하는 세포 또는 조직에서) 단백질 또는 효소다.

[0333] 일부 구체예들에서, 상기 단백질 대체 치료제는 효소이다. 임의의 수의 제제 (가령, 단백질 대체 치료제, 이를 테면, 효소)는 다양한 LSDs 치료를 위하여, 폴리펩티드들 또는 단백질 (가령, TfR에 결합하는)에 연계될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 효소이며, 이 당해 효소가 기준 폴리펩티드 또는 단백질에 연계된 경우와 비교하였을 때, 당해 폴리펩티드 또는 단백질에 연계될 때, LSD를 앓는 포유류의 뇌에서 독성 대사 산물의 축적을 감소시키는 효소이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 이두론에이트 2-술퍼타제 (IDS)이며, 상기 LSD는 Hunter 증후군이다. 일부 경우들에서, 상기 독성 대사 산물은 헤파린 술페이트-유래된 디사카라이드 및/또는 데르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 N-술폴글루코사민 술폰 히드로라제 (SGSH)이며, 상기 LSD는 Sanfilippo 증후군이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는 산 스펅고미엘리나제 (ASM)이며, 상기 LSD는 Niemann-Pick 질환이다. 일부 구체예들에서, 상기 효소는  $\beta$ -글루코세레브로시다제 (GBA)이며, 상기 LSD는 Gaucher 질환이다.

[0334] 일부 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)는 항체 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 항체 단편을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 Fab 또는 scFv를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 항체 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 제제는 항-베타 세크레타제 1 (BACE1) Fab를 포함하지 않는다.

[0335] 추가 구체예들 및 링커

[0336] 폴리펩티드 (가령, 본원에서 더 설명되는 변형된 CH3 또는 CH2 도메인 폴리펩티드)는 Fc 영역의 또다른 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구체예들에서, 변형된 CH3 도메인 폴리펩티드는 CH2 도메인(자연 발생적 CH2 도메인 또는 변이체 CH2 도메인)에 연결되는데, 전형적으로 CH2 도메인의 C-말단 단부에서 연결된다. 일부 구체예들에서, 변형된 CH2 도메인 폴리펩티드는 CH3 도메인(자연 발생적 CH3 도메인 또는 변이체 CH3 도메인)에 연결되는데, 전형적으로 CH3 도메인의 N-말단 단부에서 연결된다. 일부 구체예들에서, CH3 도메인에 연결된 변형된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩티드 또는 CH2 도메인에 연결된 변형된 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드상기 폴리펩티드는 항체의 부분적 또는 온전한 힌지 영역을 더 포함하며, 따라서 상기 변형된 CH3 도메인 폴리펩티드 또는 변형된 CH2 도메인 폴리펩티드는 부분 또는 온전한 힌지 영역을 갖는 Fc 영역의 일부분인, 포맷이 된다. 상기 힌지 영역은 임의의 면역글로블린 하위클래스 또는 아이소형(isotype)으로부터 유래될 수 있다. 설명을 위한 면역글로블린 힌지는 IgG 힌지 영역, 이를 테면, IgG1 힌지 영역, 가령, 인간 IgG1 힌지 아미노산 서열 EPKSCDKTHICPPCP (서열 번호: 95)이다.

[0337] 일부 구체예들에서, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체는 단백질 정제에 유용한 펩티드 또는 단백질, 가령, 폴리 히스티딘, 에피토프 태그, 예를 들어 FLAG, c-Myc, 헤마글루티닌 태그 및 이와 유사한 것들, 글루타미온 S 트랜스퍼 라제 (GST), 티 오레 독신, 단백질 A, 단백질 G 또는 말토오스 결합 단백질 (MBP)에 융합된다. 일부 경우들에서, 상기 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체가 융합된 펩티드 또는 단백질은 프로테아제 절단 부위, 이를 테면, Factor Xa 또는 트롬빈에 대한 절단 부위를 포함할 수 있다.

- [0338] 본 명세서의 방법들에서, 제제 (가령, 치료제 제제)는 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체)에 연계된다. 상기 링커는 상기 폴리펩티드 또는 단백질에 제제를 연결시키는데 적합한 임의의 링커일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 연계(linkage)는 효소적으로 절단가능하다. 특정 구체예들에서, 상기 연계는 중추 신경계에 존재하는 효소에 의해 절단가능하다.
- [0339] 일부 구체예들에서, 상기 링커는 펩티드 링커다. 상기 펩티드 링커는 상기 제제 (가령, 치료제 제제) 및 폴리펩티드 또는 단백질가 서로에 대하여 회전이 가능하도록; 및/또는 프로테아제에 의한 소화에 저항성이 있도록 구성될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 연성 링커, 가령, 아미노산 이를 테면, Gly, Asn, Ser, Thr, Ala, 및 이와 유사한 것들을 함유하는, 연성 링커일 수 있다. 이러한 링커는 알려진 매개변수를 사용하여 설계되어있다. 예를 들면, 상기 링커는 반복부, 이를 테면, Gly-Ser 반복부를 가질 수 있다.
- [0340] 다양한 구체예들에서, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)를 상기 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체)에 연계시키는 것은 잘 공지된 가교제 및 프로토콜을 이용하여 획득될 수 있다. 예를 들면, 당업자에게 공지되어 있고, 관심 작용제와 폴리펩티드 또는 단백질을 가교하는데 유용한 다수의 화학적 가교제들이 있다. 예를 들면, 상기 가교제는 이중이가능성 가교제이며, 이는 단계적으로 분자를 연결하는 데 사용될 수 있다. 이중이가능성 가교제는 단백질을 접합하기 위한 보다 특정한 커플링 방법을 설계할 수 있는 능력을 제공하여, 동중-단백질 중합체와 같은 원하지 않는 부반응의 발생을 감소시킨다.
- [0341] 상기 제제가 트랜스페린 수용체에 상기 폴리펩티드 또는 단백질이 결합하는 것을 간섭하지 않는 한, 상기 제제 (가령, 치료제 제제)는 상기 폴리펩티드 또는 단백질의 N-말단 또는 C-말단 영역, 또는 상기 폴리펩티드 또는 단백질 (가령, 공작된 TfR-결합 폴리펩티드, TfR-결합 펩티드, 또는 TfR-결합 항체)의 임의의 영역에 연계될 수 있다.
- [0342] XIV. 약제학적 조성물 및 키트
- [0343] 다른 측면들에서, 본원에서 기술된 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 제공된다.
- [0344] 약제학적 조성물
- [0345] 본 개시 내용에 사용하기 위한 제제를 제조하기 위한 지침은 당업자에게 공지된 약제학적 조제물(preparation) 및 제형에 대한 임의의 수의 핸드북에서 찾을 수 있다.
- [0346] 일부 구체예들에서, 약제학적 조성물은 본원에 기술된 융합 단백질을 포함하고, 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 수용가능한 담체 및/또는 부형제를 더 포함한다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 생리학적으로 양립가능하고, 활성 제제의 활성을 간섭하지 않고나, 또는 방해하지 않는 임의의 용매, 분산 매질 또는 코팅을 포함한다.
- [0347] 일부 구체예들에서, 상기 담체는 정맥내, 척수강내, 안구내, 뇌실내, 근육내, 경구, 복강내, 경피, 국소 또는 피하 투여에 적합하다. 약제학적으로 수용가능한 담체는 예를 들어, 상기 조성물을 안정화시키거나 또는 상기 폴리펩티드의 흡수를 증가 또는 감소시키는 작용을 하는 하나 또는 그 이상의 생리학적으로 허용되는 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용되는 화합물은 예를 들어, 포도당, 슈크로스 또는 텍스트란과 같은 탄수화물, 아스코르브산 또는 글루타티온과 같은 항산화제, 킬레이트제, 저-분자량 단백질, 활성 제제의 제거 또는 가수분해를 감소시키는 조성물, 또는 부형제, 또는 다른 안정화제 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 약제학적으로 수용가능한 담체 및 이들의 제형 또한 당분야에서 이용가능하다.
- [0348] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 가령, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 유화, 캡슐화, 포획, 또는 동결 건조 공정 수단에 의해 제조될 수 있다. 다음의 방법 및 부형제들이 예시적이다.
- [0349] 경구 투여를 위해, 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질은 이를 당업계에 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 융합 단백질이 치료받게 될 환자가 경구 섭취하도록 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 유제, 친유성 및 친수성 현탁액, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다. 융합 단백질을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립 혼합물을 가공하고, 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써, 경구용 약제학적 조제물을 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어, 락토스, 슈크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당과 같은 충전제; 셀룰로오스 조제물, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가탄, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 포함

한다. 원하는 경우, 봉해제, 예컨대 가교-폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 이를 태면, 알긴산 나트륨염이 첨가될 수 있다.

[0350] 상기 개시된 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질은 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용으로, 상기 융합 단백질은 식물성 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜과 같은 수성 또는 비 수성 용매에 이들을 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제제로 제제화될 수 있고, 그리고 필요하다면, 가용화제, 등장제, 현탁제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 같은 통상적인 첨가제를 사용한다. 일부 구체예들에서, 상기 융합 단백질은 생리학적으로 양립가능한 완충제와 같은 수용액으로 제형화될 수 있으며, 이러한 것들의 비-제한적인 예는 Hanks 용액, Ringer 용액 및 생리학적 염수 완충액을 포함한다. 주사용 제형은 보존제를 첨가한 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다회-투여량 용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 안에 현탁액, 용액 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다.

[0351] 일부 구체예들에서, 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질은 지속-방출(sustained-release), 제어된 방출(controlled release), 연장-방출(extended-release), 정시-방출(timed-release) 또는 지연-방출(delayed-release) 제형, 예를 들어, 활성제를 함유하는 고흥의 소수성 중합체의 반-투과성 매트릭스 안에서 전달용으로 제조된다. 다양한 유형의 지속-방출 물질이 확립되었으며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 연장-방출 제제는 필름-코팅된 정제, 다중미립자 또는 펠렛 시스템, 친수성 또는 친유성 물질을 사용하는 매트릭스 기술 및 기공-형성 부형제가 있는 왁스-기반(wax-based) 정제를 포함한다. 일반적으로, 지속-방출 제형은 자연-발생 또는 합성 중합체, 예를 들어, 중합체 비닐 피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐 피롤리돈; 카르복시비닐 친수성 중합체; 소수성 및/또는 친수성 하이드로콜로이드, 예컨대, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스; 및 카르복시폴리메틸렌을 이용하여 준비될 수 있다.

[0352] 전형적으로, 생체내 투여에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 멸균성이다. 멸균은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 열 멸균, 증기 멸균, 멸균 여과 또는 조사(irradiation)에 의해 달성될 수 있다.

[0353] 본원에서 기술된 약제학적 조성물의 투여량 및 원하는 약물 농도는 구상된 특정 용도에 따라 가변적일 수 있다. 적합한 투여량은 상기 섹션 XII에 또한 기술된다.

[0354] 키트

[0355] 일부 구체예들에서, LSD, 가령, Hunter 증후군, Sanfilippo 증후군 A, Niemann-Pick 질환, Gaucher 질환, 또는 Parkinson 질환 치료에 유용한, 본원에서 융합 단백질을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0356] 일부 구체예들에서, 상기 키트는 하나 또는 그 이상의 추가 치료제 제제를 더 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 키트는 본원에서 기술된 융합 단백질을 포함하며, LSD의 신경학적 증상 처리에 사용되는 하나 또는 그 이상의 추가 치료제 제제를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 키트는 본원에 기술된 방법의 실시를 위한 지침(가령, 프로토콜)을 함유하는 지침 자료(가령, 혈액-뇌 장벽을 가로 질러 ERT 효소를 포함하는 융합 단백질을 투여하기 위한 키트를 사용하기 위한 지침)을 추가로 포함한다. 지침 자료는 일반적으로 글로 적혀있거나 인쇄 물질이지만, 이러한 것에 국한되지 않는다. 지침을 보관할 수 있고, 최종 사용자에게 소통될 수 있는 임의의 매체도 본 명세서에서 고려된다. 이러한 매체는 전자 보관 매체 (가령, 자석 디스크, 테이프, 카트릿지, 칩), 광학 매체 (가령, CD-ROM), 및 이와 유사한 것들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 그러한 매체는 그러한 교육 자료를 제공하는 인터넷 사이트에 대한 주소를 포함할 수 있다.

[0357] XV. 실시예

[0358] 본 명세서는 특정 실시예들에 의해보다 상세하게 설명될 것이다. 다음의 실시예들은 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 개시의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 생성하도록 변경되거나 수정될 수 있는 다양한 비임계적 매개변수들을 쉽게 인식할 것이다. 사용된 수 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 물론 일부 실험 오차 및 편차가 존재할 수 있다. 본 개시내용 실시는 달리 지시되지 않는 한, 당업자에게 통상적인 단백질 화학, 생화학, 제조 합 DNA 기술 및 약리학적 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 또한, 특정 라이브러리에 적용되는 공작 방법들은 본 명세서에 기술된 다른 라이브러리에도 적용될 수 있다는 것이 당업자에게 자명하다.

[0359] 실시예 1. 이두론에이트 2-술퍼타제 (IDS)를 포함하는 융합 단백질의 구축

[0360] 기획 및 클로닝

[0361] IDS-Fc 융합 단백질은 다음을 함유하도록 기획되었다: (i) 융합 폴리펩티드, 여기에서 성숙, 인간 IDS 효소는 Fc 영역 ("IDS-Fc 융합 폴리펩티드")을 포함하는 인간 IgG1 단편에 융합되며; 그리고 (ii) Fc 영역안에 있으며, 트랜스페린 수용체 (TfR) 결합 ("변형된 Fc 폴리펩티드")을 부여하는 Fc 영역내 돌연변이를 함유하는 변형된 인간 IgG1 단편. 구체적으로, IDS-Fc 융합 폴리펩티드들이 만들어지는데, 이때 IDS 단편들은 인간 IgG1 Fc 영역의 N-또는 C-말단에 융합되어 있다. 일부 경우들에서, IDS와 IgG1 단편 사이에 링커를 배치하여, 두 단편 사이의 입체 장애를 완화시켰다. 모든 구조체에서, 카파 쇠 V-III의 신호 펩티드, 아미노산 1-20 (UniProtKB ID -P01661)는 분비를 용이하게 할 수 있도록 상기 융합 단백질의 상류(upstream)에 삽입되었으며, IDS는 절두되어, 아미노산 S26-P550 (UniProtKB ID -P22304)으로 구성되었다. 이용된 인간 IgG1 Fc 영역의 단편은 UniProtKB ID P01857의 아미노산 D104-K330에 대응한다(위치 221-447-EU 번호매김에 따름-10개 아미노산의 힌지 (위치 221-230)를 포함함). 일부 구체예들에서, 인간 IgG1 잔기 D104-K330로부터 유래되었지만, IDS 융합이 없는 제 2 Fc 폴리펩티드는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드와 함께 공동-형질감염되어, 하나의 IDS 효소("모노자임")을 갖는 이형이량체성 융합 단백질이 생성되었다. 일부 구조체들에서, 상기 IgG1 단편들은 추가 돌연변이를 함유하여, 2개의 Fc 영역의 이형이량체화를 촉진하였다. TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 결여된 대조군 IDS-Fc 융합 단백질이 기획되었고, 유사하게 구축되었는데, 이들 단백질은 TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 없다는 차이점이 있다. 추가 대조군으로써, 우리는 탐지 및 정제를 촉진시키기 위하여 C-말단 헥사히스티딘 태그(서열 번호: 241)를 갖는 IDS (아미노산 S26-P550)를 만들었다.

[0362] 실시예에서 이용된 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질은 IDS-Fc 융합 폴리펩티드와, TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체들이다. IDS 효소가 상기 Fc 영역의 N-말단에 연계된 이량체의 경우, IDS-Fc 융합 폴리펩티드는 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 서열을 가질 수 있다. 이들 서열에서, IDS 서열은 밑줄로 표시되며, 위치 59(이중밑줄친)에서 포밀글리신으로 변형된 시스테인을 함유한다. IDS는 상기 Fc 폴리펩티드에 GGGGS 링커 (서열 번호: 239)에 의해 연결된다. IgG1 힌지 영역 (DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)의 일부분이 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단에 포함되어 있다. CH2 도메인 서열은 서열 번호: 115, 231, 및 235의 위치 541에서 시작한다.

[0363] 실시예들에서 이용된 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21은 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 서열을 갖는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 116의 서열을 갖고, TfR에 결합되도록 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체다. 처음 10개 아미노산이 IgG1 힌지 영역의 일부분이다. CH2 도메인 서열은 서열 번호: 116의 위치 11에서 시작한다.

[0364] 실시예들에서 이용된 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21.17.2은 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 서열을 갖는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 228의 서열을 갖고, TfR에 결합되도록 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체다. 처음 10개 아미노산이 IgG1 힌지 영역의 일부분이다. CH2 도메인 서열은 서열 번호: 228의 위치 11에서 시작한다.

[0365] 실시예들에서 이용된 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.23.2는 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 서열을 갖는 IDS-Fc 융합ET 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 229의 서열을 갖고, TfR에 결합되도록 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체다. 처음 10개 아미노산이 IgG1 힌지 영역의 일부분이다. CH2 도메인 서열은 서열 번호: 229의 위치 11에서 시작한다.

[0366] 실시예들에서 이용된 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21.17은 서열 번호: 115, 231, 및 235중 임의의 하나의 서열을 갖는 IDS-Fc 융합 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 151의 서열을 갖고, TfR에 결합되도록 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체다. 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, 서열 번호: 113)을 함유할 수 있다.

[0367] 제조용 단백질 발현 및 정제

[0368] Fc 영역에 융합된 제조용 IDS 효소를 발현시키기 위해, ExpiCHO 세포 (Thermo Fisher Scientific)를 제조사의 지시에 따라 Expifectamine™ CHO 형질감염 키트를 사용하여 관련 DNA 구조체로 형질 감염시켰다. 세포를 레도진탕기 (Infors HT Multitron)에서 37°C, 6% CO<sub>2</sub> 및 120 rpm으로 ExpiCHO™ 발현 배지에서 성장시켰다. 요약하면, 대수적으로 성장하는 ExpiCHO™ 세포를 배양 부피 1 mL 당 0.8 μg의 DNA 플라스미드로 6x10<sup>6</sup> 세포/ml 밀도

로 형질감염시켰다. 형질감염 후, 세포를 37°C로 되돌리고, 형질감염된 배양물에 형질감염 후 18-22 hrs에 지시된 바와 같이 먹이(feed)를 보충하였다. 형질감염된 세포 배양 상청액은 형질감염 후 120 hrs 후, 20 분에서 3,500 rpm으로 원심분리하여 수거하였다. 투명한(clarified) 상청액을 여과하고 (0.22  $\mu$ m 막), 4°C에서 보관하였다. 에피토프-태그된 IDS 효소 (대조군으로 사용)의 발현은 상기에서 기술된 바에 약간의 변형과 함께 수행되었다. 간단히 말하면, C-말단 헥사히스티딘 태그 (서열 번호: 241)를 품고있는 IDS 효소가 ExpiCHO 세포에서 발현되었다.

[0369] TfR 결합을 부여하는 공작된 Fc 영역을 갖거나(또는 갖지 않는) IDS-Fc 융합 단백질을 단백질 A 친화력 크로마토그래피를 사용하여 세포 배양 상청액으로부터 정제하였다. 상청액을 HiTrap MabSelect SuRe Protein A 친화력 컬럼 (Akta Pure System을 사용하는 GE Healthcare Life Sciences)에 로딩하였다. 이어서, 컬럼을 PBS로 > 20 컬럼 부피 (CVs)를 이용하여 세척하였다. 150mM NaCl을 함유하는 100mM 시트레이트/NaOH 완충제 pH 3.0을 사용하여 결합된 단백질을 용리시켰다. 용리 직후에, 분획을 1 M 아르기닌-670 mM 속시 네이트 완충제 pH 5.0 (1:5의 희석비)을 사용하여 중화시켰다. 용리된 분획에서 IDS-Fc 융합 단백질의 균질성(homogeneity)은 환원 및 비-환원 SDS-PAGE에 의해 평가되었다.

[0370] 헥사히스티딘-태그된 (서열 번호: 241) IDS 효소를 정제하기 위해, 형질 감염된 상청액을 100mM NaCl을 함유하는 15L의 20mM HEPES pH 7.4에 대해 밤새 철저히 투석하였다. 투석된 상청액을 HisTrap 컬럼 (Akta Pure System을 사용하는 GE Healthcare Life Sciences)에 결합시켰다. 결합 후, 이 컬럼을 20 CV의 PBS로 세척하였다. 500mM 이미다졸을 함유하는 PBS를 사용하여 결합된 단백질을 용리시켰다. 용리된 분획에서 IDS 효소의 균질성은 환원 및 비-환원 SDS-PAGE에 의해 평가되었다. IDS 효소를 함유하는 풀링된 분획을 50mM Tris pH 7.5에서 1:10으로 희석하고, Q Sepharose High Performance (GE Healthcare)을 사용하여 추가로 정제하였다. 결합 후, 이 컬럼을 10 CV의 50mM Tris, pH 7.5로 세척하였다. 결합된 단백질을 50 mM Tris pH 7.5 및 0.5 M NaCl로의 선형 구배(linear gradient)를 사용하여 용리시키고, 1 CV 분획에 수집하였다. 비-환원 SDS-PAGE에 의해 분획 순도를 평가하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 정제에 의해 균질한 IDS-Fc 융합 단백질 및 헥사히스티딘-태그된 (서열 번호: 241) IDS 효소가 산출되었다.

[0371] **실시예 2. IDS 융합 단백질의 특징화.**

[0372] 공작된 TfR 결합 부위를 갖는 IDS-Fc 융합 단백질은 인간 TfR에 결합한다

[0373] 공작된 TfR 결합을 갖는 IDS-Fc 융합 단백질이 변형된 Fc 도메인이 인간 TfR과 상호 작용하는 능력에 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해, 인간 TfR에 대한 이 단백질의 친화력을 Biacore™ 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 평가하였다. Biacore™ 시리즈 S CM5 센서 칩은 항-인간 Fab (GE Healthcare의 인간 Fab 포획 키트)로 고정되었다. 5  $\mu$ g/mL의 IDS-Fc 융합 단백질을 각각의 플로우 셀(flow cell)에서 1 분 동안 포획하고, 인간 정점 도메인 TfR의 연속 3-배 희석액을 30  $\mu$ L/분의 유속으로 주입하였다. 각각의 샘플을 3-분 연합 및 3-분 해리로 분석하였다. 각각의 주사 후, 상이 칩을 10 mM 글리신-HCl (pH 2.1)을 사용하여 재생시켰다. 결합 반응은 유사한 밀도에서 무관한 IgG를 포획하는 플로우 셀로부터 RU를 차감함으로써 수정되었다. 정상-상태 친화력은 Biacore™ T200 평가 소프트웨어 v3.1을 사용하여, 농도에 대한 평형에서 반응을 피팅함으로써 획득되었다. 도 2에 나타난 바와 같이, Biacore™ 분석은 Fc 영역 안에 공작된 TfR-결합 부위를 갖는 IDS-Fc 융합 단백질이 인간 TfR에 결합한다는 것을 확립하였다. Biacore™ 분석은 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21은 ~200 nM의 친화력으로 인간 TfR에 결합한다는 것을 또한 확립하였다.

[0374] 공작된 TfR 결합 부위를 갖는 IDS-Fc 융합 단백질은 시험관, 세포내, 및 생체내에서 활성이 있다.

[0375] 공작된 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질의 시험관내 및 세포 활성을 평가하여 IDS가 인간 IgG 단편에 융합될 때 그 효소 활성은 유지됨을 입증하였다. 시험관내 활성을 인공적인 기질을 사용하는 2-단계 형광 효소 검정으로 측정하였다. 특히, 20  $\mu$ L의 1 mM 4-메틸움벨리프릴 a-L-이도피라노시두론산 2-설페이트 이나트륨 염 기질 (Carbosynth Limited, # EM03201)을 검정 완충액 (100 mM 아세트산 나트륨, 10 mM 아세트산 납, 0.05% Triton X-100, pH 5.0)으로 희석하고, 10  $\mu$ L의 0.2 nM IDS와 혼합하였다. 첫 번째 반응물을 37°C에서 4 시간 동안 항온처리하고, 60  $\mu$ L의 0.2M 포스페이트-시트레이트 완충제, pH 5.0으로 종결시켰다. 이어서, 제 2 반응은 인간  $\alpha$ -이두로니다 제 (IDUA)로 일시적으로 형질감염된 HEK 293T 세포로부터 15  $\mu$ g의 세포 용해물의 존재 하에 수행하고, 37°C에서 16 시간 동안 항온처리하고, 100  $\mu$ L의 0.5 M 탄산나트륨 완충제, pH 10.5의 첨가로 중지시켰다. 이어서, 반응 용액의 형광을 측정하였다 (365 nm에서 여기(excitation) 및 450 nm에서 방출(emission)). 4-메틸움벨리페론(Methylumbelliferone) 표준 곡선을 선형 회귀에 의해 피팅하여 산물의 양을

산출하고, 총 기질 절단의 10% 미만임을 확인하였다. 산물의 양을 반응 시간 및 IDS의 몰량으로 나누어, 특이적 활성(specific activity) (산물의 nmol/분/IDS의 nmol)을 산출하였다.

[0376] 시험관 효소 활성 검정에서 IDS-Fc 융합 단백질은 활성이 있었고, IDS에 Fc 영역의 융합은 이 효소 활성을 방해하지 않는 것으로 나타났다 (도 3).

[0377] 공작된 IDS-Fc 융합 단백질의 세포 활성을 시험하기 위한 세포 시스템을 제공하기 위하여, CRISPR/CAS9를 사용하여 IDS 녹아웃 (KO) 세포를 생성하였다. HEK 293T 세포 (ATCC)를 인간 IDS에서 엑손 1의 제2 절단부로 표적화되는 가이드 서열을 함유하는 CRISPR/CAS9 pCas-Guide-EF1a-GFP 벡터 (Origene)로 형질감염시켰다. 단일 세포 클론은 제조사 지침에 따른 Guide-it Mutation Detection Kit (Clontech)에 따라 IDS의 게놈 서열 내에 삽입 삽입-결손(indels)의 존재에 대해 분석되었다. IDS KO 세포를 확인하기 위해, 상기 기술된 시험관내 효소 검정을 사용하여 삽입-결손(indel) 양성 클론 세포 용해물을 분석하였다. 간략하게 설명하자면, 시험관내 활성 검정은 앞서 기재된 바와 같이, 아세트산 납 분석 완충제 pH 5.0 (100 mM 아세트산 나트륨, 10 mM 아세트산 납, 0.02% NaAzide)에서 12.5, 25, 50 및 100 µg의 세포 용해물을 사용하여 수행되었다(Voznyi 외, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 24:675-80 (2001)). 20 µL의 납 아세테이트 완충제에서 10 µ의 표준화된 세포 용해물(수중)과 1 mM 기질을 조합함으로써, 이 반응은 시작되었다. 첫 번째 반응물을 37°C에서 4 시간 동안 항온처리하고, 60 µL의 0.2M 포스페이트-시트레이트 완충제, pH 5.0으로 중결시켰다. 이어서, 제 2 반응은 인간 α-이두로니다 제 (IDUA)로 일시적으로 형질감염된 HEK 293T 세포로부터 10 µg/10 µL의 세포 용해물의 추가와 함께 수행되었고, 37°C에서 24 시간 동안 진행되도록 두었으며, 100 µL의 0.5 M 탄산나트륨 완충제, pH 10.3의 첨가로 중지시켰다. 이어서, 반응 용액의 형광을 측정하였다 (365 nm에서 여기(excitation) 및 450 nm에서 방출(emission)). HEK 293T CRISPR 클론에서 IDS 활성은 검정 표준, HEK 야생형 (WT) 용해물 및 IDS를 과다-발현시키는 HEK 세포 용해물로 사용된 재조합 IDS와 비교되었다. 백그라운드 신호와 필적되는 효소 활성 수준을 갖는 클론을 mini-Topo (ThermoFisher) 클로닝 후, 서열 검증하고, KO 클론임을 확인하였다. 후속 세포 검정은 3 개의 독특하고, 검증된 IDS KO 클론 및 3 개의 독립적 배치(batches)의 WT HEK 293T 세포를 사용한다.

[0378] 네이키드(naked) IDS 효소 또는 IDS-Fc 융합 단백질의 세포 활성을 테스트하기 위해, IDS 활성의 지표로서 기질 축적량 (헤파린 설페이트 및 데르마탄 설페이트)을 모니터링할 수 있는 LC-MS/MS 기반 글리코믹(glycomic) 검정이 개발되었다. 기질 축적은 세포 배양 배지에 IDS 또는 IDS-Fc 융합 단백질의 첨가 전과 후에, IDS KO 세포에서 측정되었다. 간략하게 설명하자면, 세포를 PBS로 3 회 세척하고, 펠릿화하고, 그리고 동결시켰다. 세포 펠릿은 디사카라이드 소화 완충제 (111 mM NH<sub>4</sub>OAc, 11 mM CaOAc, pH 7.0)에서 초음파분쇄되었다. 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 이용하여 측정되었다. 전체 단백질 (100 µg)이 2 mM DTT, 1.25 mIU 헤파린분해효소 I (Galen), 1.25 mIU 헤파린분해효소 II (Galen), 1.25 mIU 헤파린분해효소 III (Galen), 및 6.25 mIU 콘드로이티나제 B (Galen)를 갖는, 100 µL 소화 완충제에 추가되었다. 헤파린 설페이트 및 데르마탄 설페이트 소화는 30°C에서 3 시간 후에 완료된 후, 20ng의 내부 표준 (4UA-2S-GlcNCOEt-6S HD009 [Galen])이 각 샘플에 첨가되었다. 6 µL의 250 mM EDTA를 첨가하여 효소를 불활성화시키고, 샘플을 95°C에서 10 분 동안 가열하였다. 이어서, 샘플을 16,000 x G에서 5 분 동안 실온에서 원심분리하였다. 상청액을 Amicon Ultra 30KD 원심분리 필터 (Millipore)로 옮기고, 14,000 x G에서 15 분 동안 원심분리하였다. 디사카라이드를 유동에서 통과시키면서 (flow through) 농축시키고, [1:1, v/v] 검정 완충제:아세트오니트릴의 혼합물에 재현탁시킨 후, 추가 분석을 위해 질량-분광 바이알로 옮겼다.

[0379] 헤파린 및 데르마탄 설페이트의 효소 소화에 의해 생성된 디사카라이드의 분석은 액체 크로마토그래피 (Shimadzu Nexera X2 시스템, Shimadzu Scientific Instrument, Columbia, MD, USA)과 연결된 전자분무 질량 분광법 (Sciex 6500+ QTRAP, Sciex, Framingham, MA, USA)에 의해 실행되었다. 각각의 분석에 대해, 10 µL의 샘플을 50°C에서 컬럼 온도에서 0.4mL/분의 유속을 사용하여 ACQUITY UPLC BEH 아미드 1.7µm, 2.1 x 150mm 컬럼(Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA)에 주입하였다. 이동상(Mobile phase) A는 10 mM 포름산 암모늄 및 0.1% 포름산과 물로 구성되었다. 이동상 B는 0.1% 포름산과 아세트오니트릴로 구성되었다. 상기 구배는 다음과 같이 예정되어 있다: 85% B에서 0.0-1.0 분, 85% B 내지 50% B에서 1.0-5.0 분, 50% B 내지 85% B에서 5.0-6.0 분, 85% B에서 6-8.0 분 유지(hold). 전기분무이온화는 다음 설정을 적용하여 음이온-모드에서 수행되었다: 30에서 커튼 가스(curtain gas); 충돌 가스(collison gas)는 중간(collison gas)에서 설정되었다; 이온 분무 전압 -4500; 온도 450; 이온 소스 가스 1은 50; 이온 소스 가스 2는 60. 체류 시간 25 (ms c)와 함께, 다중 반응 모니터링 모드 (MRM)에서 Analyst 1.6.3 (Sciex)을 사용하여 데이터 획득을 수행 하였다. 충돌 에너지 -30; 디클러스터링(declustering) 전위 -80; 입사 전위(entrance potential) -10; 충돌 셀 출사 전위(collison cell exit potential) -10. GAG는 다음 MRM 전이(transitions)를 사용하여 [M-H]로 감지되었

다: D0A0,  $m/z$  378.1>87.0; D0a0,  $m/z$  378.1>175.0; DOS0,  $m/z$  416.1>138.0; D0a4,  $m/z$  458.1>300.0; D0A6, D2A0, D0a6, D2a0,  $m/z$  458.1>97.0; DOS6, D2S0,  $m/z$  496.0>416.1; D2a4, D2a6, D0a10, D2A6,  $m/z$  538.0>458.0; DOS6  $m/z$  575.95>97.0 4UA-2S-G1cNCOEt-6S,  $m/z$  472.0 (단편 이온) > 97.0은 내부 표준 (I.S.) 으로 이용되었다. GAGs는 체류 시간 및 MRM 전이(transitions)가 상업적으로 이용 가능한 기준 표준 (Iduron Ltd, Manchester, UK)과 일치하는 것을 기준으로 식별되었다. I.S.에 대한 면적 비율로 MultiQuant 3.0.2 (Sciex)를 사용하여 정량화를 수행하였다. GAGs는 총 단백질 양으로 정상화되었다(normalized). 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 이용하여 측정되었다.

[0380] 헤파란 설페이트 및 데르마탄 설페이트의 소화 후, 관찰된 디사카라이드의 양으로 반영된 바와 같이, 대조군 세포주와 비교하여, *IDS* KO 세포에서 상당한 기질 축적(substrate accumulation)이 관찰되었으며, 이들 세포에 재조합 *IDS*를 첨가하면, 이 효과는 면할 수 있을 것이다(도 4). 이는 LC-MS/MS-기반 검정이 *IDS* 및 *IDS*-Fc 융합 단백질의 세포 활성을 평가하는데 사용될 수 있음을 입증하였다.

[0381] 이 검정을 이용하여, 동일한 TfR-결합 Fc 폴리펩티드 (가령, CH3C.35.21.17)를 포함하는 N-말단 모노자임 (가령, ETV:IDS 35.21.17) 또는 C-말단 모노자임으로 된 *IDS*-Fc 융합 단백질로 세포를 처리하면, 헤파란 및 데르마탄 설페이트-유래된 디사카라이드의 수준이 야생형 세포에서 볼 수 있었던 수준으로 복귀 감소되었음이 확고히 되었다 (도 5a). 또한, N-말단 모노자임의 활성은 *IDS*에 필적하였다 (도 5b). 함께, 이들 데이터는 *IDS*-Fc 융합 단백질이 효소 활성을 유지하고, *IDS* KO 세포에서 기질 축적을 감소시킬 수 있음을 입증한다.

[0382] *IDS*-Fc 융합 단백질의 세포 활성은 또한 <sup>35</sup>S 펄스-추적 검정(pulse-chase assay)을 사용하여, MPS II 환자 및 건강한 대조군의 섬유아세포에서 검사되었으며, 이때 <sup>35</sup>S는 기준에 기술된 바와 같이, 새로-합성된 GAGs에 통합된다 (Lu 외, *Bioconjugate Chemistry*, 21:151-156 (2010)). MPS II 환자 섬유아세포는 감지가능한 *IDS* 활성이 부족하여, 기질의 대략 10-배 축적 및 <sup>35</sup>S 신호의 2.5-배 축적으로 이어진다 (도 5c). *IDS* KO 세포와 유사하게, *IDS*-Fc 융합 단백질, 이를 태면, ETV:IDS 35.23.2는 S<sup>35</sup>-라벨된 단백질의 축적을 감소시키기 위하여 낮은 피코몰 수준의 세포 EC<sub>50</sub>을 나타내고, MPS II 환자-유래된 세포에서 매우 효과적이었다(도 5c). 또한, ETV:IDS 35.23.2와 같은 *IDS*-Fc 융합 단백질의 세포 활성은 과령의 M6P는 치료를 받았던 MPS II 환자 섬유 아세포에서 <sup>35</sup>S-라벨된 단백질의 제거를 억제하였기 때문에, M6PR-의존적임이 입증되었다 (도 5d). 종합적으로, 이들 데이터에서 *IDS*의 M6PR-의존적 트래킹 및 세포 활성은 *IDS*-Fc 융합 단백질 포맷 안에서 유지될 수 있음이 입증된다.

[0383] 생체내 헤파란 및 데르마탄 설페이트-유래된 디사카라이드를 측정하기 위하여, LC-MS/MS-기반의 글리코믹 검정은 조직 및 유체의 분석에 맞춤개작되었다. 간략하게 설명하자면, 모든 조직 및 유체를 수거하였고, 그 다음 즉각 냉동 및 -80°C에 보관하였다. 샘플을 5회의 동결-해동 사이클을 거치고, 세포 분석을 위해 상기에서 기술된 바와 같이 처리되었다. 수컷 야생형 한배새끼(littermate) 대조군과 비교하였을 때, 수컷 *IDS* KO 마우스로부터 분석된 모든 조직 및 유체에서 헤파란 설페이트 및 데르마탄 설페이트-유래된 디사카라이드의 유의적인 축적이 관찰되었다 (표 1). 이 검정은 생체내 상기 융합 단백질의 효과 연구에 이용된다. *IDS* KO 마우스는 The Jackson Laboratories (JAX 균주 024744)에서 구하였다.

표 1

표 1. *IDS* KO 마우스의 조직 및 유체의 글리코믹 분석.

샘플 유형	배수 변화 (WT와 비교하여)	전체 HS 및 DS-유래된 디사카라이드 (ng/100µg 단백질)의 양	
		WT	IDS KO
간	86.3	6.3 (+/- 0.4)	543.6 (+/- 14.7)
신장	14.1	29.3 (+/- 0.9)	413.4 (+/- 6.1)
폐	9.0	40.3 (+/- 6.9)	362.6 (+/- 37.0)
뇌	8.8	5.8 (+/- 0.5)	51.3 (+/- 2.5)
비장	7.4	19.5 (+/- 5.8)	145.2 (+/- 5.3)
혈장	49.1	0.4 (+/- 0.03)	20.0 (+/- 5.1)
혈청	43.1	0.5 (+/- 0.03)	23.5 (+/- 4.8)
CSF	20.1	0.04 (+/- 0.007)	0.78 (+/- 0.05)
뇨	13.8	38.83* (+/- 1.4)	537.3* (+/- 92.9)

[0384]

[0385]

이 방법을 이용하여, 헤파란 및 테르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준은 비이클이 투여된 야생형 (WT) 마우스와 IDS 또는 IDS-Fc 융합 단백질 (가령, ETV:IDS 35.21)이 투여된 *IDS* KO 마우스의 혈청에서 평가되었다. 투여전, 기선 측정에서 WT 마우스와 비교하였을 때, *IDS* KO 마우스 혈청에서 헤파란 및 테르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 유의적인 축적이 입증되었다. IDS-Fc 융합 단백질 투여 후, 헤파란 및 테르마탄 술페이트-유래된 디사카라이드의 수준은 *IDS* KO 혈청에서 상당히 감소되었으며, 이는 IDS가 투여된 *IDS* KO 마우스의 혈청에서 볼 수 있는 것과 필적되는 감소를 보여준다(도 6). 이들 데이터에서 IDS-Fc 융합 단백질은 생체내 활성이 있으며, *IDS* KO 마우스에서 기질 축적을 감소시킬 수 있다. 이들 데이터에 기초하여, 단일 투여량의 IDS-Fc 융합 단백질 투여 후, 7 일 시점에서 *IDS* KO 마우스의 조직에서 분포 및 약리학 (PD) 반응을 평가 하였다. *IDS* KO 마우스는 양성 대조군으로서 40mg/kg의 IDS-Fc 융합 단백질 또는 5.3mg/kg의 IDS (25% 물 당량)를 정맥내 투여하고, GAG 수준을 평가하였다. 말초 조직에서의 두 분자의 분포는 투여-후 2 시간에 확인되었다. IDS-Fc 융합 단백질 투여-후 7일 시점에, *IDS* KO 마우스의 간, 비장 및 폐에서 현저한 기질 감소가 관찰되었다 (도 7).

[0386]

TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질이 대조군 IDS-Fc 융합 단백질과 비교하였을 때 개선된 뇌 전달을 나타내었는 지를 결정하기 위하여, 인간 TfR 녹-인 (TfR<sup>ms/hu</sup> KI) 마우스에게 50 mg/kg의 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21 또는 TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 결여된 대조군 IDS-Fc 융합 단백질 ("IDS:Fc")을 투여하였고, 그리고 뇌 안에서 IDS-Fc 융합 단백질의 농도는 투여-후 4시간 시점에서 하기 실시예 3에서 기술된 바와 같은 샌드위치 ELISA-기반의 검정을 이용하여 측정되었다. TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스는 국제 특허 공개 번호 WO 2018/152285에서 기술된 바와 같이, 무린 *Tfrc* 유전자 안에 인간 *Tfrc* 정점 도메인을 발현시키는 CRISPR/Cas9 기술을 이용하여 만들었으며; 이 결과로 생성된 키메라 TfR은 내생성 프로모터의 제어 하에서 생체내 발현되었다. 대조군 IDS-Fc 융합 단백질과 비교하였을 때, IDS-Fc 융합 단백질 ETV:IDS 35.21의 상당히 더 높은 수준이 탐지되었고, ETV:IDS 35.21의 경우 평균 뇌 농도는 23.7nM이었다(도 8). 2개의 추가 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질, ETV:IDS 35.21.17.2 및 ETV:IDS 35.23.2의 뇌 취입은 상기 TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스를 이용하여 평가되었다. TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에게 50 mg/kg의 ETV:IDS 35.21.17.2, ETV:IDS 35.23.2, 또는 대조군 IDS-Fc 융합 단백질 ("IDS:Fc")을 투여하였고, 그리고 IDS-Fc 융합 단백질의 뇌에서의 농도는 투여-후 2시간 시점 및 8 시간 시점에서 샌드위치 ELISA-기반의 검정을 이용하여 측정되었다. 상기 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질을 투여하면, 대조군 IDS-Fc 융합 단백질과 비교하였을 때, 투여-후 2 시간 시점에서 뇌 취입이 5-배 증가되었으며, 투여-후 8시간 시점

에서 10-20 배 증가되었다 (도 9a). 혈청 PK 및 간에서 무손상(intact) 무손상 융합 단백질의 축적에 있어서 ETV:IDS 35.21 및 IDS:Fc 의 두 경우 모두에서 대등하였고(도 9b), 이는 IDS 모이어티는 주로 혈장 제거 (clearance)의 분포 단계를 결정한다는 것을 나타낸다. TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질의 뇌 수준은 8 시간 동안 상승된 상태로 유지되었고, 말초 제거로 약간 감소하였다. 함께, 이들 데이터는 TfR과의 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질의 상호 작용은 일반적으로 뇌 노출을 크게 개선하면서, 한편으로 말초 분포를 유지한다는 것을 입증한다.

[0387] ETV:IDS의 정맥내 투여는 뇌에서 GAGs를 감소시킨다.

[0388] 상기에서 기술되고, 실시예 1에 따라 준비된 TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질(본원에서 ETV:IDS로 지칭됨)에 의해 관찰된 뇌 노출로 뇌 안에 축적된 기질의 대응 감소를 결과하는 지를 검사하기 위하여, 무린 TfR 안으로 녹-인 된 인간 TfR 정점 도메인을 품고 있는 IDS가 결핍된 마우스 모델을 만들었다 (본원에서 IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스로 지칭됨). 간략하게 설명하자면, TfR<sup>ms/hu</sup> KI 수컷 마우스를 암컷 IDS 이형접합성 마우스와 함께 사육하여, TfR<sup>ms/hu</sup> KI 동형접합성 배경의 IDS KO 마우스를 만들었다. 본 연구에 이용된 모든 마우스는 수컷이며, 음식과 물에 임의로 접근가능하게 하고, 12 시간 명-암 주기 하에(LabDiet JL 조사된(irradiated) 6F) 머물게 하였다.

[0389] IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 정맥 내로 단일 또는 4가지 매주 활성-등가 투여량의 ETV:IDS 또는 IDS (차례로, 747 μmol 산물/분/kg 또는 40 mg/kg 및 14.2 mg/kg), 그리고 약동학 및 약력학 반응을 평가하였다. 구체적으로, IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스의 뇌 및 조직 GAG에 있어서 말초 투여된 ETV:IDS의 효과는 정맥내로(i.v.), 염수, IDS (14.2 mg/kg 체중), 또는 ETV:IDS (40 mg/kg 체중)이 한번 (n=8) 또는 4주간 매주 한번(n=8) 투여된 2-월령의 IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스를 이용하여 결정하였다. 염수를 한번 (n=5) 또는 4주 동안 매주 한번 (n=5) i.v.로 주사를 맞았던 2-월령의 한배새끼 TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스는 대조군으로 이용되었다. IDS 또는 ETV:IDS를 투여받은 동물의 생존(in-life) 혈청 샘플은 다양한 시점에서 아래턱 아래 출혈에 의해 수집되었다. 모든 동물은 단일 용량 투여-후 7 일, 또는 마지막 4 주 투여 후 7 일 시점에 희생되었다. 뇌, 혈청, CSF, 간, 신장, 비장, 폐, 심장 및 우측 반뇌(hemibrain)를 해부하고, 드라이아이스상에서 순간-동결(flash-frozen)시켰다.

[0390] 단일 투여 후, ETV:IDS는 IDS의 농도를 검출하기 위하여, 하기 실시예 3에 기재된 ELISA-기반 검정을 사용하여 평가한 바와 같이, IDS와 유사한 혈청 제거 프로파일을 나타내었고, 이는 상기 효소가 말초 제거를 크게 좌우한다는 추가의 뒷받침을 제공하였다(도 10a). ETV:IDS의 뇌 수준은 투여-후 2 시간 시점에서 IDS와 비교하였을 때, 각각 8.4 및 1.6 nM의 평균 농도로 유의적으로 증가하였고, ETV:IDS의 간 및 비장 수준은 IDS와 비교하였을 때, 유의적으로 상승하였다 (도 10b).

[0391] ETV:IDS가 뇌에서 기질 수준을 감소시키는 지 여부를 결정하기 위해, 실시예 2에 기재된 바와 같이, 이 효소의 단일 투여, 또는 4 주간 매주 투여 후, IDS KO x TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스에서 GAG 수준을 평가 하였다. IDS는 초기 시점에서 뇌 GAG 수준을 미미하게 감소시켰지만, 그러나, 4 주 치료 후, GAGs를 현저히 낮추는 데는 효과가 없었다 (도 10c). 그러나, ETV:IDS는 단일 투여 후, 뇌 GAG 수준을 약 58%, 4 주 치료 후 71% 감소시켰다(도 10c). 이로 인해 단일 투여 후 CSF GAG가 약 75% 감소하였으며, 이는 4 주간 투약 후에도 지속되었다 (도 10c). 두 분자 모두 일주일 후, 간과 비장의 GAG 수준을 효과적으로 낮추었고, 이 반응은 반복 투여에 의해 지속되었고(도 10c), 이는 TfR 결합이 이들 조직에서 약력학적 반응에 부정적인 영향을 미치지 않음을 입증한다. 함께, 이들 데이터는 ETV:IDS가 효소의 뇌 노출을 유의하게 증가시키고, 말초 및 CNS 모두에서 기질 축적을 강력하게 감소시킨다는 것을 입증한다.

[0392] 실시예 3. IDS 융합 단백질의 약동학 특징.

[0393] 본 실시예는 마우스 혈장내 공작된 IDS-Fc 융합 단백질의 약동학(PK) 특징을 기술한다.

[0394] TfR-결합 IDS-Fc 융합 단백질의 혈장 반감기 및 제거를 결정하기 위하여, 7-8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스에게 10 mg/kg의 2개의 IDS-Fc 융합 단백질 분자 (N-말단 모노자임 및 C-말단 모노자임)을 꼬리 정맥 주사를 통하여 투여하였다. 24-시간 동안 혈장에 남아있는 IDS-Fc 융합 단백질의 농도는 ELISA-기반 검정을 사용하여 측정되었다. 간략하게 설명하자면, 마우스 혈장에서 IDS-Fc 융합 단백질의 농도를 샌드위치 ELISA를 사용하여 정량화하였다. 항-Fc 포획 항체 (Abcam #ab124055)는 384-웰 MaxiSorp™ 플레이트 (Thermo Scientific #464718)

상에 3 µg/mL으로 피복되었다. 이 플레이트를 5% BSA로 차단시킨 다음, 1:1,000 또는 1:10,000으로 희석된 혈장과 함께 항온처리되었다. 다음으로, 다클론성 항-IDS 검출 항체 (R&D Systems # AF2449)를 0.5 µg/mL로 첨가한 후 항 염소-HRP 항체를 첨가 하였다. 플레이트를 가령, TMB 기질을 사용하여 현상하고, 황산으로 정지시키고, BioTek 플레이트 판독기에서 450 nm에서 흡광도를 측정한다. 표준 곡선은 4-배 희석 시리즈에서 200-0.1 ng/mL의 개별 구조체이고, 4-매개변수 로지스틱 회귀를 사용하여 피팅하였다.

[0395] 이 검정을 이용하여, IDS-Fc 융합 단백질의 말단 혈장 반감기는 7.7-10hrs (표 2)라는 것이 확인되었다. 생체 내 IDS-Fc 융합 단백질에서는 예상치 못한 PK 유책사유(liabilities)는 관찰되지 않았다.

**표 2**

표 2. 24 시간에 걸쳐 마우스에서 IDS-Fc 융합 단백질의 약동학.

ETV:IDS 설명	투여량 (mg/kg)	CL (ml/h/kg)	CL (ml/d/kg)	말단 t <sub>1/2</sub> (hrs)
N-말단 모노자임	10	22.0	528	10
C- 말단 모노자임	10	42.6	1020	7.7

[0396]

[0397] **실시예 4. 산 스펅고미엘리나제 (ASM)를 포함하는 융합 단백질의 구축**

[0398] *기획 및 클로닝*

[0399] ASM-Fc 융합 단백질은 융합 폴리펩티드의 이량체로 기획되었으며, 이때 성숙, 인간 ASM 효소는 상기 Fc 영역을 포함하는 인간 IgG1 단편에 융합된다("ASM-Fc 융합 폴리펩티드"). 일부 구체예들에서, ASM-Fc 융합 폴리펩티드는 트란스페린 수용체 (TfR) 결합을 부여하는 돌연변이를 함유하는 변형된 Fc 영역을 포함한다. 구체적으로, ASM-Fc 융합 폴리펩티드들이 만들어지는데, 이때 ASM 단편들은 인간 IgG1 Fc 영역의 N-말단에 융합되어 있다. 일부 경우들에서, ASM와 IgG1 단편 사이에 링커를 배치하여, 두 단편 사이의 입체 장애를 완화시켰다. 모든 구조체에서, 고유의 ASM 신호 서열, 아미노산 1-46 (UniProtKB ID-P17405)은 제거되었으며, 그리고 ASM의 배출을 개선시키기 위하여, 카파 쇠 V-III, 아미노산 1-20 (UniProtKB ID-P01661)로부터의 배출 신호로 대체되었다. 추가적으로, 상기 융합 단백질에서, ASM과 인간 IgG1 Fc 영역 사이의 임의의 바람직하지 않은 절단을 방지하기 위하여, ASM은 이의 C-말단에서 절두되어, 아미노산 Q620에서 종료된다. 그 다음, 인간 IgG1 Fc 영역 (UniProtKB ID-P01857)의 단편은 아미노산 E99에서 시작되는 ASM의 C 말단과 같은 틀 안에 위치하게 되며, 위치 103의 시스테인은 세린으로 돌연변이되었다. 일부 구체예들에서, 상기 IgG1 단편들은 추가 돌연변이를 함유하여, 2개의 Fc 영역의 이형이량체화를 촉진하였다. 추가적으로, ASM-Fc 융합 단백질은 1개 또는 2개의 분자의 ASM을 함유하도록 만들어졌다. 대조군으로, ASM-헥사히스티딘 (서열 번호: 241) 융합 단백질은 C-말단 시스테인을 제거하고, 그리고 효소 활성화, 및 C-말단에서 융합된 헥사히스티딘 태그 (서열 번호: 241)를 촉진시키기 위하여, 절두된 ASM 아미노산 1-628으로 구성되도록 기획되었다.

[0400] *제조함 단백질 발현 및 정제*

[0401] Fc 영역에 융합된 제조함 ASM을 발현시키기 위하여, ExpiCHO-S 세포(Thermo Fisher)는 제조사 (Thermo Fisher Scientific)의 지시에 따라, Expifectamine CHO/플라스미드 DNA 복합체로 6x10<sup>6</sup> 세포/ml 밀도로 형질감염되었다. 형질감염 후, 세포를 케도 진탕기 (Infors HT Multitron)에서 6-8% CO<sub>2</sub>의 가습 대기와 함께 32°C에서 항온처리하였다. 형질감염-후 1 일 시점에 Expifectamine 인핸서 및 Expifectamine 사료를 배양물에 첨가하였다. 48-72 시간의 발현 시간 후, 원심분리에 의해 배지 상청액을 수확하였다. 투명한 상청액에 EDTA-없는(free) 프로테아제 억제제 (Roche)를 보충하고, -80°C에서 보관하였다.

[0402] ASM-Fc 융합 단백질 정제를 위하여, 투명한 배지 상청액에 200 µM 아연 아세테이트 (Sigma Aldrich)가 보충되었다. 상청액을 HiTrap MabSelect SuRe 단백질 A 친화력 컬럼 (GE Healthcare Life Sciences)에 로딩하고, 200 mM 아르기닌 및 137 mM 숙시네이트 완충제 pH 5.0 (아르기닌-숙시네이트 완충제)으로 세척하였다. 상기 융합 단백질을 200 µM 아연 아세테이트가 보충된 100 mM QB 시트레이트 완충제 pH 3.0에서 용리시켰다. 용리 직

후, 아르기닌-숙시네이트 완충제를 첨가하여 pH를 조정 하였다. 단백질 응집물을 Superdex 200 증가 10/300 GL 컬럼 (GE Healthcare Life Sciences)에서 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 ASM-Fc 융합 단백질로부터 분리하였다. SEC 이동상을 200  $\mu$ M 아연 아세테이트가 보충된 아르기닌-숙시네이트 pH 5.0 완충액에 유지시켰다. 모든 크로마토그래피 단계는 Akta Pure System 또는 Akta Avant 시스템(GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 수행되었다. 비-환원 SDS-PAGE에 의해 분획 순도를 평가하였다. 도 11에 나타난 것과 같이, 정제에 의해 균질한 ASM-Fc 융합 단백질이 산출되었다.

[0403] 실시예 5. ASM 융합 단백질의 특징화

[0404] ASM-Fc 융합 단백질은 시험관내 그리고 세포 안에서 활성이 있다

[0405] ASM이 인간 IgG 중쇄에 융합될 때, 이의 효소 활성이 유지되는 지를 입증하기 위하여, ASM-Fc 융합 단백질의 시험관내 그리고 세포 활성이 평가되었다. 재조합 ASM 효소 또는 재조합 ASM-Fc 융합 단백질의 시험관 활성은 스펅고미엘린의 합성 발색(chromogenic) 유사체를 사용하여 측정하였다. 특히적으로, 2.5 mM 2-(N-헥사데카노일 아미노)-4-니트로페닐포스포릴콜린(EMD Millipore)은 100 mM 아세테이트 나트륨 완충제 (pH 5.3; 100  $\mu$ L 반응 용적에서 최종 농도)에서 0.75 nM ASM과 혼합되었다. 반응물을 37°C에서 16 시간 동안 항온처리하고, 동일한 부피의 0.2 M NaOH를 첨가하여 중단하였다. 이어서, 반응 용액의 흡광도를 410 nm에서 측정하였다. p-니트로 페놀 표준 곡선을 선형 회귀에 의해 피팅하여 산물의 양을 산출하고, 총 기질 절단의 10% 미만임을 확인하였다. 산물의 양을 반응 시간 및 ASM의 몰량으로 나누어 특이적 활성 (산물의 nmol/분/ASM의 nmol)을 산출하였다. 시험관 효소 활성 검정에서 ASM-Fc 융합 단백질은 활성이 있고, ASM에 Fc 영역의 융합은 이 효소 활성을 방해하지 않는 것으로 나타났다 (도 12).

[0406] ASM-Fc 융합 단백질의 세포 활성을 시험하기 위한 세포 시스템을 제공하기 위하여, CRISPR/CAS9를 사용하여 ASM KO 세포를 생성하였다. HEK 293T 세포 (ATCC)를 인간 SMPD1에서 엑손 2의 제2 절반부로 표적화되는 가이드 서열을 함유하는 CRISPR/CAS9 pCas-Guide-EF1a-GFP 벡터 (Origene)로 형질감염시켰다. 단일 세포 클론은 제조사 지침에 따른 Guide-it Mutation Detection Kit (Clontech)에 따라 ASM의 게놈 서열 내에 삽입-결손(indels)의 존재에 대해 분석되었다. 삽입-결손(indel) 양성 클론 세포 용해물은 ASM 발색 기질 2-N-헥사데카노일아미노-4-니트로페닐포스포릴콜린 (EMD Millipore)을 이용한 시험관내 ASM 효소 검정을 거쳤다. 간략하게 설명하자면, 시험관내 활성 검정은 100 mM 아세트산 나트륨 완충제(pH 5.3)에서 12.5, 25, 50 및 100  $\mu$ g의 세포 용해물을 사용하여 수행되었다. 2.5mM 기질을 첨가하여 반응을 시작하고, 20 시간 후에 0.2M NaOH를 첨가하여 반응을 정지시켰다. HEK293T CRISPR 클론에서 ASM 활성은 검정 표준, HEK 야생형 (WT) 용해물 및 ASM를 과다-발현시키는 HEK 세포 용해물로 사용된 재조합 ASM와 비교되었다. 백그라운드 신호와 필적되는 효소 활성 수준을 갖는 클론을 mini-Topo (Thermo Fisher Scientific) 클로닝 후, 서열 검증하고, KO 클론임을 확인하였다. 후속 세포 검정은 3 개의 독특하고, 검증된 ASM KO 클론 및 3 개의 독립적 배치(batches)의 WT HEK293T 세포를 사용하였다.

[0407] 네이키드 ASM 효소 또는 ASM-Fc 융합 단백질 의 세포 활성을 테스트하기 위하여, 2개의 세포 검정이 개발되었는데, 이는 ASM KO 세포에서 기본적인 기질 축적 (스펅고미엘린)의 양과, ASM 또는 ASM-Fc 융합으로 처리된 후의 양을 모니터링하는 것이 가능하다. 첫째, ASM KO 세포에서 BODIPY-접합된 C5-스펅고미엘린 축적의 양을 모니터링하기 위해, 영상-기반 검정법이 개발되었다. 간략하게 설명하자면, HEK293T WT 및 ASM KO 세포는 PDL-피복된, 96-웰 플레이트(Perkin Elmer) 상에 10% FBS (Gibco)가 보충된 DMEM 안에서 낮은 밀도로 도말되었다. 도말-후 4시간 시점에, 재조합 ASM 효소, ASM-Fc 융합 단백질, 또는 대조군 완충제가 각 웰에 추가되었고, 48 시간 동안 37°C에서 항온처리되었다. 배지는 제거되었으며, 1  $\mu$ M BODIPY-C5-스펅고미엘린 (Thermo Fisher Scientific) 이 함유된 새로운 배지로 대체되었고, 37°C에서 16 시간 동안 항온처리되었다. 이어서, 세포를 PBS로 세척하고, 4% 파라포름알데히드로 고정시키고, 핵 (DAPI, Thermo Fisher) 및 세포질 (훔썬(far) 붉은 세포 마스크, Thermo Fisher Scientific) 착색으로 착색하였다. 웰당 다중 필드 및 조건 당 3-중복(triplicate) 웰을 갖는, 63X 대물 렌즈를 갖는 Opera Phenix 공초점 현미경 (Perkin Elmer)상에서 이미지를 획득 하였다. 세포 기본 당 BODIPY-C5-스펅고미엘린의 평균 총 강도, 푼타(puncta) 수 및 푼타 강도를 탐지 및 분석하는 Harmony 소프트웨어 (Perkin Elmer)를 사용하여 이미지 분석을 수행 하였다. 이어서 이들 세포 당 값을 웰당 값으로 평균화하고, BODIPY-C5-스펅고미엘린의 축적에 대한 유전자형(genotype)의 효과 및/또는 처리 효과를 분석하는데 사용하였다. 대조군 세포주와 비교하였을 때, ASM KO 세포에서 현저한 BODIPY-C5-스펅고미엘린 축적이 관찰되었으며, 이는 재조합 ASM 효소 및 ASM-Fc 융합 단백질을 첨가하면, 이 효과는 면할 수 있을 것이다(도 13).

[0408] ASM-Fc 융합 단백질이 세포에서 이들의 활성을 유지시킨다는 것을 추가 증명하기 위하여, ASM KO 세포에서 내생

성 스펅고미엘린의 축적을 모니터하기 위하여, LC-MS/MS-기반의 검정이 개발되었다. HEK293T WT 및 ASM KO 세포들은 상기에서 기술된 바와 같이 배양되고, 효소로 처리되었다. ASM 또는 ASM-Fc 융합 단백질을 처리를 한, 또는 하지 않고, 도말-후 68 시간 시점에서, 세포를 PBS로 철저히 세척하고, 지질은 적절한 내부 표준과 함께 스파이크되고, 물:메탄올 [1:1, v/v]의 혼합물로 추출되었다. 지질을 메틸-tert-부틸 에테르 (MTBE)를 사용하여 추출하고, 볼 텍싱하고, 10,000xg 및 4°C에서 10 분 동안 원심분리하였다. 이어서, 지질을 함유하는 상부 MTBE 분획을 부드러운 질소 스트림(stream) 하에서 증발 건조시켰다. 지질을 이소프로판올:아세트ونی트릴:물 [2:1:1, v/v/v]의 혼합물에 재현탁시키고, 추가 분석을 위해 질량-분광분석 바이알로 옮겼다.

[0409] 지질 분석은 액체 크로마토그래피 (Shimadzu Nexera X2 시스템, Shimadzu Scientific Instrument, Columbia, MD, USA)과 연결된 전자분무 질량 분광법 (Sciex 6500+ QTRAP, Sciex, Framingham, MA, USA)에 의해 실행되었다. 각 분석에 대해, 5 µL의 샘플을 BEH C18 1.7 µm, 2.1×100 mm 컬럼 (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA)에 55°C에서 0.25 mL/분의 유속으로 주사하였다. 이동상 A는 10 mM 포름산 암모늄 및 0.1% 포름산과 함께, 60:40 아세트ونی트릴/물(v/v)로 구성되었다. 이동상 B는 10 mM 포름산 암모늄 및 0.1% 포름산과 함께, 90:10 이소프로판올/아세트ونی트릴 (v/v)로 구성되었다. 상기 구배는 다음과 같이 예정되어 있다: 45% B 내지 99% B에서 0.0-8.0 분, 99% B에서 8.0-10.0 분, 45% B로 10.0-10.1 분, 그리고 45% B에서 10.1-12.0 분. 전기분무이온화는 다음 설정을 적용하여 음이온-모드에서 수행되었다: 20에서 커튼 가스(curtain gas); 충돌 가스(collison gas)는 중간(collison gas)에서 설정되었고; 이온 분무 전압 5200; 온도 250; 이온 소스 가스 1은 50; 이온 소스 가스 2는 60. 다중 반응 모니터링 모드 (MRM)에서 Analyst 1.6 (Sciex)을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 충돌 에너지 40; 디클러스터링(declustering) 전위 80; 입사 전위 (entrance potential) 10; 충돌 셀 출사 전위(collison cell exit potential) 12.5. 세라미드(Cer)는 다음 MRM 전이(transitions)를 사용하여 [M-H2O+H]<sup>+</sup>로 감지되었다: Cer d18:1/16:0, m/z 538.5>264.3; Cer d18:1/18:0, m/z 566.6>264.3; Cer d18:1/20:0, m/z 594.6>264.3; Cer d18:1/22:0, m/z 622.6>264.3; Cer d18:1/24:0, m/z 650.6>264.3; Cer d18:1/24:1, m/z 648.6>264.3; Cer d18:1/17:0, m/z 552.4>264.3는 내부 표준으로 이용되었다. 스펅고미엘린 (SM)은 다음 MRM 전이(transitions)를 사용하여 [M+H]<sup>+</sup>로 감지되었다: SM d18:1/16:0, m/z 703.7>184.1; SM d18:1/18:0, m/z 731.7>184.1; SM d18:1/20:0, m/z 759.7>184.1; SM d18:1/22:0, m/z 787.7>184.1; SM d18:1/24:0, m/z 815.7>184.1; SM d18:1/24:1, m/z 813.7>184.1; SM d18:1/18:1 (d9), m/z 738.7>184.1는 내부 표준으로 이용되었다. 지질은 상업적으로 이용 가능한 기준 표준 (Iduron Ltd, Manchester, UK)의 체류 시간 및 MRM 전이(transitions)에 근거하여 식별되었다. 정량화는 MultiQuant 3.02 (Sciex)을 이용하여 실행되었다. 지질은 전체 단백질 양으로 표준화되었다. 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 이용하여 측정되었다. LC-MS/MS 분석에서 ASM-Fc 융합 단백질은 내생성 스펅고미엘린의 ASM KO 세포내 수준을 야생형 세포에서 볼 수 있는 수준으로 되-감소시킬 수 있다는 것을 증명하였다 (도 14). 더욱이, ASM-Fc 융합 단백질은 이들 두 검정에서 스펅고미엘린의 감소에 대하여 네이키드(naked) ASM 효소만큼 강력하였다(표 3).

**표 3**

표 3. ASM-Fc 융합 단백질은 세포 검정에서 ASM에 비교하여 유사한 성질을 나타낸다.

분자	EC <sub>50</sub> (LC/MS-MS)	EC <sub>50</sub> (이미징 검정)
ASM	0.32 nM	0.47 nM
ASM-Fc	0.25 nM	0.22 nM

[0410]

[0411] 이 모두 함께, ASM-Fc 융합 단백질은 ASM-결핍 세포에서 이들의 활성을 유지하고, 기질 축적으로부터 구할 수 있다는 것을 이들 데이터가 입증한다.

[0412] 실시예 6. N-솔포글루코사민 솔포히드로라제 (SGSH)를 포함하는 융합 단백질의 구축

[0413] 기획 및 클로닝

[0414] SGSH-Fc 융합 단백질은 다음을 함유하도록 기획되었다: (i) 융합 폴리펩티드, 여기에서 성숙, 인간 SGSH 효소는 Fc 영역 ("SGSH-Fc 융합 폴리펩티드")을 포함하는 인간 IgG1 단편에 융합되며; 그리고 (ii) Fc 영역안에 있으며, 트란스페린 수용체 (TfR) 결합 ("변형된 Fc 폴리펩티드")을 부여하는 Fc 영역내 돌연변이를 함유하는 변형된 인간 IgG1 단편. 구체적으로, SGSH-Fc 융합 폴리펩티드들이 만들어지는데, 이때 SGSH 단편들은 인간 IgG1 Fc 영역의 N-또는 C-말단에 융합되어 있다. 일부 경우들에서, SGSH와 IgG1 단편 사이에 링커를 배치하여, 두 단편 사이의 입체 장애를 완화시켰다. 모든 구조체에서, 카파 쇠 V-III의 신호 펩티드, 아미노산 1-20 (UniProtKB ID -P01661)는 분비를 용이하게 할 수 있도록 상기 융합 단백질의 상류(upstream)에 삽입되었으며, SGSH는 절두되어, 아미노산 R21-L502 (UniProtKB ID -P51688)으로 구성되었다. 이용된 인간 IgG1 Fc 영역의 단편은 UniProtKB ID P01857의 아미노산 D104-K330에 대응한다(위치 221-447-EU 번호매김에 따름-10개 아미노산의 힌지 (위치 221-230)를 포함함). 일부 구체예들에서, TfR 결합은 부여하지만, 그러나 SGSH 융합이 없는 돌연변이를 담고 있는, 인간 IgG1 잔기 D104-K330로부터 유래된 제 2 Fc 폴리펩티드는 SGSH-Fc 융합 폴리펩티드와 함께 공동-형질감염되어, 하나의 SGSH 효소("모노자임")을 갖는 이형이량체성 융합 단백질이 생성되었다. 다른 구체예들에서, Fc 영역에서 TfR 결합은 부여하고, SGSH 융합된 돌연변이를 담고 있는, 인간 IgG1 잔기 D104-K330로부터 유래된 제 2 Fc 폴리펩티드는 SGSH-Fc 융합 폴리펩티드와 함께 공동-형질감염되어, 2개의 SGSH 효소("바이자임")을 갖는 이형이량체성 융합 단백질이 생성되었다. 일부 구조체들에서, 상기 IgG1 단편들은 추가 돌연변이를 함유하여, 2개의 Fc 영역의 이형이량체화를 촉진하였다. TfR 결합을 부여하는 돌연변이가 결합된 대조군 SGSH-Fc 융합 단백질이 기획되었고, 유사하게 구축되었다. 추가 대조군으로써, 탐지 및 정제를 촉진시키기 위하여 C-말단 핵사히스티딘 태그(서열 번호: 241)를 갖는 SGSH (아미노산 R21-L502)를 만들었다.

[0415] 본 실시예에서 이용된 TfR-결합을 포함하는 SGSH-Fc 융합 단백질은 SGSH-Fc 융합 폴리펩티드와 TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드에 의해 형성된 이량체이며, 이때 상기 변형된 Fc 폴리펩티드는 SGSH 융합 ("모노자임")이 결합되거나, 또는 제 2 SGSH 분자 ("바이자임")에 융합된다.

[0416] 홀 및 LALA 돌연변이와 함께, IgG1 Fc 폴리펩티드 서열의 N-말단에 융합된 성숙 인간 SGSH 서열을 포함하는 SGSH-Fc 융합 폴리펩티드는 서열 번호: 149의 서열을 갖는다. SGSH 효소는 상기 Fc 폴리펩티드에 GGGGS 링커 (서열 번호: 239)에 의해 연결되며, 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역 (DKTHTCPPCP; 서열 번호: 113)의 일부분을 함유한다.

[0417] 홀 및 LALA 돌연변이와 함께, IgG1 Fc 폴리펩티드 서열의 C-말단에 융합된 성숙 인간 SGSH 서열을 포함하는 SGSH-Fc 융합 폴리펩티드는 서열 번호: 150의 서열을 갖는다. SGSH 효소는 상기 Fc 폴리펩티드에 GGGGS 링커 (서열 번호: 239)에 의해 연결되며, 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역 (가령, 서열 번호: 113)의 일부분을 함유할 수 있다.

[0418] 노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17 (서열 번호: 58)의 서열을 포함하는, TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 151의 서열을 갖는다. 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역의 일부분 (가령, 서열 번호: 113)을 함유할 수 있다.

[0419] 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단에서 단일 SGSH 분자를 함유하는 "N-말단 모노자임"이 서열 번호: 149와 서열 번호: 151 사이에 형성되었다. 상기 Fc 폴리펩티드의 C-말단에서 단일 SGSH 분자를 함유하는 "N-말단 모노자임"이 서열 번호: 150과 서열 번호: 151 사이에 형성되었다.

[0420] 노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17 (서열 번호: 58)의 서열의 N-말단에 융합된 성숙 인간 SGSH 서열을 포함하고, TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드는 서열 번호: 154의 서열을 갖는다. SGSH 효소는 변형된 Fc 폴리펩티드에 GGGGS 링커 (서열 번호: 239)에 의해 연결되며, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단은 IgG1 힌지 영역 (서열 번호: 113)의 일부분을 함유한다.

[0421] 상기 Fc 폴리펩티드의 N-말단에서 제 1 SGSH 분자를 함유하고, 상기 변형된 Fc 폴리펩티드의 N-말단에서 제 2 SGSH 분자를 함유하는 "N-말단 바이자임"은 서열 번호: 149와 서열 번호: 154 사이에 형성된다.

[0422] 제조합 단백질 발현 및 정제

[0423] Fc 영역에 융합된 제조합 SGSH 효소를 발현시키기 위해, ExpiCHO 세포 (Thermo Fisher Scientific)를 제조사의 지시에 따라 Expifectamine™ CHO 형질감염 키트를 사용하여 관련 DNA 구조체로 형질 감염시켰다. 세포를 케도

진탕기 (Infors HT Multitron)에서 37°C, 6% CO<sub>2</sub> 및 120 rpm으로 ExpiCHO™ 발현 배지에서 성장시켰다. 요약하면, 대수적으로 성장하는 ExpiCHO™ 세포를 배양 부피 1 mL 당 0.8 µg의 DNA 플라스미드로 6x10<sup>6</sup> 세포/ml 밀도로 형질감염시켰다. 형질감염 후, 세포를 37°C로 되돌리고, 형질감염된 배양물에 형질감염 후 18-22 hrs에 지시된 바와 같이 먹이(feed)를 보충하였다. 형질감염된 세포 배양 상청액은 형질감염 후 120 hrs 후, 20 분에서 3,500 rpm으로 원심분리하여 수거하였다. 투명한 상청액을 여과하고 (0.22 µM 막), 4°C에서 보관하였다. 에피토프-태그된 SGSH 효소 (대조군으로 사용)의 발현은 상기에서 기술된 바에 약간의 변형과 함께 수행되었다. 간단히 말하면, C-말단 헥사히스티딘 태그 (서열 번호: 241)를 품고 있는 SGSH 효소가 ExpiCHO 세포에서 발현되었다.

[0424] TIR 결합을 부여하는 공작된 Fc 영역을 갖거나(또는 갖지 않는) SGSH-Fc 융합 단백질을 단백질 A 친화력 크로마토그래피를 사용하여 세포 배양 상청액으로부터 정제하였다. 상청액을 HiTrap MabSelect SuRe Protein A 친화력 컬럼 (Akta Pure System을 사용하는 GE Healthcare Life Sciences)에 로딩 하였다. 이어서, 컬럼을 PBS로 > 20 컬럼 부피 (CVs)를 이용하여 세척하였다. 150mM NaCl을 함유하는 100mM 시트레이트/NaOH 완충제 pH 3.0을 사용하여 결합된 단백질을 용리시켰다. 용리 직후에, 분획을 1 M 아르기닌-670 mM 속시 네이트 완충제 pH 5.0 (1:5의 희석비)을 사용하여 중화시켰다. 용리된 분획에서 SGSH-Fc 융합체의 균질성은 환원 및 비-환원 SDS-PAGE에 의해 평가되었다.

[0425] 헥사히스티딘-태그된 (서열 번호: 241) SGSH를 정제하기 위해, 형질감염된 상청액을 100mM NaCl을 함유하는 15L의 20mM HEPES pH 7.4에 대해 밤새 철저히 투석하였고, 20 mM 이미다졸을 정제 전, 투석된 상청액에 추가하였다. 투석된 상청액을 HisTrap 컬럼 (Akta Pure System을 사용하는 GE Healthcare Life Sciences)에 결합시켰다. 결합 후, 이 컬럼을 20 CV의 PBS로 세척하였다. 500mM 이미다졸을 함유하는 PBS를 사용하여 결합된 단백질을 용리시켰다. 용리된 분획에서 SGSH 효소의 균질성은 환원 및 비-환원 SDS-PAGE에 의해 평가되었다. SGSH를 함유하는 풀링된 분획을 50mM Tris pH 7.5에서 1:10으로 희석시킬 수 있고, Q Sepharose High Performance (GE Healthcare)을 사용하여 추가로 정제할 수 있다. 결합 후, 이 컬럼을 10 CV의 50mM Tris, pH 7.5로 세척한다. 결합된 단백질을 50 mM Tris pH 7.5 및 0.5 M NaCl로의 선형 구배를 사용하여 용리시키고, 1 CV 분획에 수집한다. 비-환원 SDS-PAGE에 의해 분획 순도를 평가한다. 정제에 의해 균질한 SGSH-Fc 융합 단백질과 헥사히스티딘-태그된 (서열 번호: 241) SGSH가 산출된다.

[0426] **실시예 7. SGSH 융합 단백질의 특징화**

[0427] 공작된 Tfr 결합 부위를 갖는 SGSH-Fc 융합 단백질은 인간 Tfr에 결합한다

[0428] 공작된 Tfr 결합을 갖는 SGSH-Fc 융합 단백질이 변형된 Fc 도메인이 인간 Tfr과 상호 작용하는 능력에 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해, 인간 Tfr에 대한 이 단백질의 친화력을 Biacore™ 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 평가할 수 있다. Biacore™ 시리즈 S CM5 센서 칩은 항-인간 Fab (GE Healthcare의 인간 Fab 포획 키트)로 고정된다. 5 µg/mL의 SGSH-Fc 융합 단백질을 각각의 플로우 셀에서 1 분 동안 포획하고, 인간 정점 도메인 Tfr의 연속 3-배 희석액을 30 µL/분의 유속으로 주입한다. 각각의 샘플을 3-분 연합 및 3-분 해리로 분석한다. 각각의 주사 후, 상이 칩을 10 mM 글리신-HCl (pH 2.1)을 사용하여 재생시킨다. 결합 반응은 유사한 밀도에서 무관한 IgG를 포획하는 플로우 셀로부터 RU를 차감함으로써 수정된다. 정상-상태 친화력은 Biacore™ T200 평가 소프트웨어 v3.1을 사용하여, 농도에 대한 평형에서 반응을 피팅함으로써 수득된다. Biacore™ 분석으로, 상기 Fc 영역에 공작된 Tfr 결합 부위를 갖는 SGSH-Fc 융합 단백질은 인간 Tfr에 결합한다는 것이 확립되었다.

[0429] 공작된 Tfr 결합 부위를 갖는 SGSH-Fc 융합 단백질은 시험관내에서 그리고 세포에서 활성이 있다.

[0430] 공작된 Tfr-결합 SGSH-Fc 융합 단백질의 시험관내 및 세포 활성을 평가하여 SGSH가 인간 IgG 단편에 융합될 때 그의 효소 활성은 유지됨을 입증하였다. 제조된 SGSH의 시험관내 활성을 인공적인 기질을 사용하는 2-단계 형광 효소 검정으로 측정하였다. 구체적으로, 20 µL의 1 mM 4-메틸움벨리프릴 2-데옥시-2-술폰아니노-D-글루코피라노시드 나트륨 염 기질 (Carbosynth Limited, # EM06602)을 검정 완충액 (0.03 M 아세트산 나트륨, 0.12 M NaCl, pH 6.5)으로 희석하고, 10 µL의 40 nM SGSH와 혼합하였다. 첫 번째 반응물을 37°C에서 17 시간 동안 항온처리하고, 10 µL의 0.2M 포스페이트-시트레이트 완충제, pH 6.7로 종결시켰다. 이어서, 상기 제 2 반응은 10 µL (0.5 U)의 이스트 α-글루코시다제 (Sigma, #G0660-750UN)를 추가하여 개시되며, 24 hr 동안 37°C에서 항온처리하고, 그리고 100 µL의 0.5 M 탄산나트륨 완충제, pH 10.3의 첨가로 중지시켰다. µ 이어서, 반응 용액의 형광을 측정하였다 (365 nm에서 여기(excitation) 및 450 nm에서 방출(emission)). 4-메틸움벨리페론

(Methylumbelliferone) 표준 곡선을 선형 회귀에 의해 피팅하여 산물의 양을 산출하고, 총 기질 절단의 10% 미만임을 확인하였다. 특이적 활성 (산물의 fmol/분/SGSH의 pmol) 산물의 양을 반응 시간 및 SGSH의 몰량으로 나누어 산출하였다.

- [0431] 시험관 효소 활성 검정에서 SGSH-Fc 융합 단백질은 활성이 있었고, SGSH에 Fc 영역의 융합은 이 효소 활성을 방해하지 않는 것으로 나타났다 (도 15).
- [0432] 공작된 SGSH-Fc 폴리펩티드의 세포 활성을 시험하기 위한 세포 시스템을 제공하기 위하여, CRISPR/CAS9를 사용하여 SGSH 녹아웃 (KO) 세포를 생성하였다. HEK 293T 세포 (ATCC)를 인간 SGSH에서 포밀글리신을 생성시키는 반응성 시스템의 엑손 2 상류로 표적화되는 가이드 서열을 함유하는 CRISPR/CAS9 pCas-Guide-EF1a-GFP 벡터 (Origene)로 형질감염시켰다. SGSH KO 세포를 식별하기 위하여, 단일 세포 클론을 성장시키고, 세포 용해물은 상기에서 기술된 시험관 SGSH 효소 검정을 거치게 하였다. 간략하게 설명하자면, 시험관내 활성 검정은 앞서 기재된 바와 같이, 아세트산 납 분석 완충제 pH 5.0 (100 mM 아세트산 나트륨, 10 mM 아세트산 납)에서 12.5, 25, 50 및 100 µg의 세포 용해물을 사용하여 수행되었다. 10 µL의 납 아세테이트 완충제(3X)에서 20 µ의 표준화된 세포 용해물 (수중)과 1 mM 기질을 조합하고, 17 시간 동안 37°C에서 항온처리하였다. 70 µL 4x 시트레이트 포스페이트 완충제 pH 6.7 + 0.5 U NAGLU (Sigma)를 첨가하여 첫 번째 반응을 중단시켰다. 37°C에서 24 시간 동안 반응을 진행시킨 다음, 100 µL 0.5 M 탄산나트륨 pH 10.3을 첨가하여 중단하였다. HEK293T CRISPR 클론에서 SGSH 활성은 검정 표준으로 이용된 재조합 SGSH(R&D), HEK 야생형 (WT) 용해물 및 SGSH를 과다-발현시키는 HEK 세포 용해물과 비교되었다. 백그라운드 신호와 필적되는 효소 활성 수준을 갖는 클론을 mini-Topo (ThermoFisher) 클로닝 후, 서열 검증하고, KO 클론임을 확인하였다. 후속 세포 검정은 3 개의 독립적이고, 검증된 SGSH KO 클론 및 3 개의 독립적 배치(batches)의 WT HEK293T 세포를 사용하였다.
- [0433] 네이키드 SGSH 효소 또는 SGSH-Fc 융합 단백질의 세포 활성을 테스트하기 위해, SGSH 활성의 지표로서 기질 측정량 (헤파린 설페이트)을 모니터링할 수 있는 LC-MS/MS 기반 글리코믹(glycomic) 검정이 개발되었다. 기질 측정은 SGSH KO 세포 및 WT HEK293T 세포에서 측정되었다. SGSH KO 세포 및 WT HEK293T 세포는 24 시간 동안 배양되었고, 그리고 세포를 PBS로 3 회 세척하고, 펠릿화하고, 그리고 동결시켰다. 세포 펠릿은 디사카라이드 소화 완충제 (111 mM NH<sub>4</sub>OAc, 11 mM CaOAc, pH 7.0)에서 초음파분쇄되었다. 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 이용하여 측정되었다. 전체 단백질 (100 µg)이 2 mM DTT, 1.25 mIU 헤파린분해효소 I (Galen), 1.25 mIU 헤파린분해효소 II (Galen), 그리고 1.25 mIU 헤파린분해효소 III (Galen)를 갖는, 100 µL 소화 완충제에 추가되었다. 헤파린 설페이트 소화는 30°C에서 3 시간 후에 완료된 후, 20ng의 내부 표준 (4UA-2S-GlcNCOEt-6S HD009 [Galen])이 각 샘플에 첨가되었다. 6 µL의 250 mM EDTA를 첨가하여 효소를 불활성화시키고, 샘플을 95°C에서 10 분 동안 가열하였다. 이어서, 샘플을 16,000 x G에서 5 분 동안 실온에서 원심분리하였다. 상청액을 Amicon Ultra 30KD 원심분리 필터 (Millipore)로 옮기고, 14,000 x G에서 15 분 동안 원심분리하였다. 디사카라이드를 유동에서 통과시키면서(flow through) 농축시키고, [1:1, v/v] 검정 완충제:아세토니트릴의 혼합물에 재현탁시킨 후, 추가 분석을 위해 질량-분광 바이알로 옮겼다.
- [0434] GAG 지질 분석은 액체 크로마토그래피 (Shimadzu Nexera X2 시스템, Shimadzu Scientific Instrument, Columbia, MD, USA)과 연결된 전자분무 질량 분광법 (Sciex 6500+ QTRAP, Sciex, Framingham, MA, USA)에 의해 수행되었다. 각각의 분석에 대해, 10 µL의 샘플을 50°C에서 컬럼 온도에서 0.4mL/분의 유속을 사용하여 ACQUITY UPLC BEH 아미드 1.7 µm, 2.1 x 150mm 컬럼(Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA)에 주입하였다. 이동상(Mobile phase) A는 10 mM 포름산 암모늄 및 0.1% 포름산을 갖는, 물로 구성되었다. 이동상 B는 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴로 구성되었다. 상기 구배는 다음과 같이 예정되어 있다: 85% B에서 0.0-1.0 분, 85% B 내지 50% B에서 1.0-5.0 분, 50% B 내지 85% B에서 5.0-6.0 분, 85% B에서 6-8.0 분 유지 (hold). 전기분무이온화는 다음 설정을 적용하여 음이온-모드에서 수행되었다: 30에서 커튼 가스(curtain gas); 충돌 가스(collison gas)는 중간(collison gas)에서 설정되었다; 이온 분무 전압 -4500; 온도 450; 이온 소스 가스 1은 50; 이온 소스 가스 2는 60. 체류 시간 25 (msec)와 함께, 다중 반응 모니터링 모드 (MRM)에서 Analyst 1.6.3 (Sciex)을 사용하여 데이터 획득을 수행 하였다. 충돌 에너지 -30; 디클러스터링 (declustering) 전위 -80; 입사 전위(entrance potential) -10; 충돌 셀 출사 전위(collison cell exit potential) -10. GAG는 다음 MRM 전이(transitions)를 사용하여 [M-H]로 감지되었다: DOA0, m/z 378.1>87.0; DOa0, m/z 378.1>175.0; DOS0, m/z 416.1>138.0; DOa4, m/z 458.1>300.0; DOA6,D2A0, DOa6, D2a0, m/z 458.1>97.0; DOS6, D2S0, m/z 496.0>416.1; D2a4, D2a6, DOa10, D2A6, m/z 538.0>458.0; DOS6 m/z 575.95>97.0 4UA-2S-GlcNCOEt-6S, m/z 472.0 (단편 이온) > 97.0은 내부 표준 (I.S.)으로 이용되었다. GAG는 체류 시간 및 MRM 전이(transitions)가 상업적으로 이용 가능한 기준 표준 (Iduron Ltd, Manchester, UK)과 일

치하는 것을 기준으로 식별되었다. I.S.에 대한 면적 비율로 MultiQuant 3.0.2 (Sciex)를 사용하여 정량화를 수행하였다. GAG는 총 단백질 양으로 정상화되었다. 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 이용하여 측정되었다.

[0435] 헤파란 설페이트의 소화 후, 관찰된 디사카라이드의 양으로 반영된 바와 같이, 대조군 세포주와 비교하여, *SGSH* KO 세포에서 상당한 기질 축적이 관찰되었다(도 16). LC-MS/MS-기반의 글리코믹 검정을 이용하여, TfR-결합 *SGSH*-Fc 융합 단백질로 세포를 처리하면 헤파란 설페이트-유래된 디사카라이드의 수준이 야생형 세포에서 볼 수 있었던 수준으로 복귀 감소되었음이 확고히되었다(도 17). 함께, 이들 데이터는 *SGSH*-Fc 융합 단백질이 효소 활성을 유지하고, *SGSH* KO 세포에서 기질 축적을 감소시킬 수 있음을 입증한다.

[0436] **실시예 8. *SGSH* 활성의 시험관내 검정**

[0437] 본 실시예는 *SGSH*-Fc 융합 단백질에 대한 대안적인 *시험관내* 활성 검정을 제공한다. 이 검정은 Karpova 외, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 19:278-285 (1996)로부터 맞춤형 제작되었다.

[0438] 표준 반응 혼합물은 Michaelis 박테리아 아세테이트 나트륨 완충제, pH 6.5 (29 mmol/L 바르비탈 나트륨, 29 mmol/L 아세테이트 나트륨, 0.68% (w/v) NaCl, 0.02% (w/v) 아지드 나트륨; HCl로 pH 6.5로 조정됨)안에 10-15 µg의 단백질 및 20 µL MU-α-GlcNS (차레로 5 또는 10 mmol/L) 로 구성되었으며, 그리고 반응 혼합물은 17 h 동안 37°C에서 항온처리되었다. MU-α-GlcNS는 Moscerdam Substrates로부터 이용가능하다. 첫 번째 항온처리 후, 물에 0.02% 나트륨 아지드와 10 µl (0.1 U) 이스트 α-글루코시다제 (Sigma)를 함유하는 6 µl의 두 번-농축된 McIlvain 인산/시트레이트 완충제, pH 6.7을 첨가하고, 24 h 동안 37°C에서 제 2 항온처리를 수행하였다. 37°C (17-24 h)에서 긴 항온처리는 96-웰 플레이트에서 수행하고, 이를 넓은 점착성 테이프를 기밀하게 밀봉하여 증발이 <15%로 제한하였다. 다음으로, 200 µL 0.5 mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub>, pH 10.7을 첨가하고, 방출된 4-메틸움벨리페론 (MU)의 형광을 Fluoroskan (Titertek) 형광계에서 측정하였다. 단백질은 이미 기술된 바와 같이 결정되었다(van Diggelen 외, *Clin. Chim. Acta.*, 187:131-139 (1990)).

[0439] **실시예 9. TfR에 결합하는 변형된 Fc 폴리펩티드.**

[0440] 본 실시예는 트랜스페린 수용체 (TfR) 결합 및 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 가로 질러 수송하기 위하여, Fc 폴리펩티드에 대한 변형을 기술한다.

[0441] 달리 지시되지 않는 한, 이 섹션에서 아미노산 잔기의 위치는 인간 IgG1 야생형 Fc 영역에 대한 EU 색인 번호매김에 기초하여 번호매김된다.

[0442] 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421에서 변형을 포함하는 Fc 폴리펩티드 (CH3C 클론)의 생성 및 특징화

[0443] 아미노산 위치 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421를 포함하는 위치 안으로 도입된 변형을 갖는 Fc 영역을 함유하는 이스트 라이브러리는 하기에서 기술된 바와 같이 생성되었다. TfR에 결합하는 설명을 위한 클론은 표 4 및 5에 나타낸다.

[0444] 추가로 2회 라운드의 분류 후, 단일 클론을 시퀀싱하고, 4 개의 고유 한 서열을 확인하였다. 이들 서열은 위치 388에 보존된 Trp 위치 388을 갖고, 이들 모두는 위치 421에 방향족 잔기 (가령, Trp, Tyr, 또는 His)를 갖는다. 다른 위치에는 많은 다양성이 있었다.

[0445] 라이브러리로부터 선택된 4 개의 클론을 CHO 또는 293 세포에서 Fab 단편에 대한 Fc 융합으로서 발현시키고, 단백질 A 및 크기-배제 크로마토 그래피에 의해 정제된 후, holo-Tf의 존재 또는 부재 하에, 인간 TfR에 결합하는 것에 대하여 ELISA를 이용하여 스크리닝하였다. 이들 클론은 모두 인간 TfR에 결합하였고, 과량 (5 µM)의 holo-Tf의 첨가에 의해 결합은 영향을 받지 않았다. 클론은 또한 인간 TfR을 내생적으로 발현하는 293F 세포에의 결합에 대해 시험되었다. 이들 클론은 293F 세포에 결합하였지만, 그러나 전체 결합이 고-친화력 양성 대조군보다 실질적으로 더 약하였다.

[0446] 그 다음, 클론 CH3C.3을 시험 클론으로서 사용하여, 클론이 TfR-발현 세포에서 내재화될 수 있는지 시험하였다. 흡착성 HEK 293 세포를 96-웰 플레이트에서 약 80% 합류로 성장시키고, 배지를 제거하였고, 샘플을 1 µM 농도로 첨가 하였다: 클론 CH3C.3, 항-TfR 벤치마크 양성 대조군 항체 (Ab204), 항-BACE1 벤치마크 음성 대조군 항체 (Ab107), 및 인간 IgG 아이소타입 대조군 (Jackson Immunoresearch에서 구함). 이들 세포는 37°C, 8% CO<sub>2</sub> 농도에서 30 분 동안 항온처리되었고, 그 다음 세척되었으며, 0.1% Triton™ X-100로 투과화시키고, 그리고 항-

인간-IgG-Alexa Fluor<sup>®</sup> 488 2차 항체로 착색되었다. 추가 세척 후, 세포를 하이컨텐츠 형광현미경(high content fluorescence microscope)(가령, Opera Phenix<sup>™</sup> system) 하에서 이미지화하고, 세포 당 푼타의 수를 정량화하였다. 1 μM에서 클론 CH3C.3은 양성 항-TfR 대조군과 유사한 내재화 경향을 보였으며, 음성 대조군은 내재화를 나타내지 않았다.

[0447] 클론의 추가 공작

[0448] 소프트 무작위 배정 접근법(soft randomization approach)을 사용하여, 인간 TfR에 대한 초기 히트(hits)의 친화력을 개선하기 위해, 추가 라이브러리를 생성하였으며, 여기서 DNA 올리고를 만들어 원래의 4 개의 히트 각각에 기초하여 소프트 돌연변이유발(soft mutagenesis)을 도입하도록 하였다. TfR에 결합된 추가 클론들이 확인되었고, 선택되었다. 선택된 클론은 2개의 일반 서열 집단에 속한다. 집단 1 클론 (가령, 클론 CH3C.18, CH3C.21, CH3C.25, 및 CH3C.34)은 위치 384에 반-보존된 Leu, 위치 386에 Leu 또는 His, 위치 387, 389에 차례로 보존된, 그리고 반-보존된 Val, 그리고 위치 413, 416, 및 421에 차례로 반-보존된 P-T-W 모티프를 갖는다. 집단 2 클론은 위치 384에 보존된 Tyr, 위치 386-390에 모티프 TXWSX, 그리고 위치 413, 416, 및 421에 차례로 보존된 모티프 S/T-E-F를 갖는다. 클론 CH3C.18 및 CH3C.35는 각 서열 집단의 대표 구성요소로써 추가 연구에 이용되었다.

[0449] 에피토프 맵핑(Epitope mapping)

[0450] 상기 공작된 Fc 영역이 상기 TfR의 정점 도메인에 결합하는 지를 결정하기 위하여, 파아지 표면 상에 TfR 정점 도메인이 발현되었다. 정점 도메인을 올바르게 폴딩하고, 나타내려면, 루프중 하나를 절두하고, 서열은 순서를 순환 치환될(permuted) 필요가 있었다. 클론 CH3C.18 및 CH3C.35를 ELISA 플레이트 상에 피복하였고, 파아지 ELISA 프로토콜을 따랐다. 간략하게 설명하자면, 1% PBSA로 세척 및 차단한 후, 파아지 디스플레이의 희석액을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 이어서 플레이트를 세척하고, 항-M13-HRP를 첨가하고, 추가 세척 후 플레이트를 TMB 기질로 현상하고, 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 켄칭하였다. 이 검정에서 클론 CH3C.18 및 CH3C.35는 모두 정점 도메인에 결합하였다.

[0451] 파라토프 맵핑(Paratope mapping)

[0452] Fc 도메인에서 어떤 잔기가 TfR 결합에 가장 중요한지를 이해하기 위해, 일련의 돌연변이 클론 CH3C.18 및 클론 CH3C.35 Fc 영역이 생성되었고, 여기서 각각의 돌연변이는 TfR 결합 레지스터(register)에서 야생형으로 다시 되돌아가는 돌연변이 단일 위치를 갖는다. 생성된 변이체들은 Fc-Fab 융합체로서 재조합적으로 발현시키고, 인간 또는 시아노(cyno) TfR 에의 결합에 대해 시험하였다. 클론 CH3C.35의 경우, 위치 388 및 421이 결합에 중요하였고; 이들 중 하나의 야생형으로의 복귀되면 인간 TfR에 대한 결합은 완전히 사라졌다.

[0453] 성숙 클론의 결합 특징화

[0454] 결합 ELISAs를 상기 기재된 바와 같이, 플레이트 상에 피복된 인간 또는 시아노 TfR을 갖는 정제된 Fc-Fab 융합 변이체로 수행하였다. 클론 CH3C.18 성숙 라이브러리, 클론 CH3C.3.2-1, 클론 CH3C.3.2-5, 및 클론 CH3C.3.2-19의 변이체들은 대략적으로 등가 EC<sub>50</sub> 값으로 인간 및 시아노 TfR에 결합한 반면, 부모계 클론 CH3C.18 및 CH3C.35는 시아노 TfR에 비하여 인간에 10-배 보다 더 큰 더 우수한 결합을 가졌다.

[0455] 다음으로, 변형 Fc 폴리펩티드가 인간 및 원숭이 세포에 내재화되어 있는지 여부를 시험 하였다. 상기 기술된 프로토콜을 사용하여, 인간 HEK 293 세포 및 붉은털원숭이(rhesus) LLC-MK2 세포에서의 내재화를 시험하였다. 인간 및 시아노 TfR에 유사하게 결합되었던 변이체, CH3C.3.2-5 및 CH3C.3.2-19 클론은 클론 CH3C.35와 비교하였을 때, LLC-MK2 세포에서 내재화가 상당히 개선되었다.

[0456] 클론의 추가 공작

[0457] 추가 친화력 성숙 클론 CH3C.18 및 CH3C.35에 대한 추가 공작은 직접적인 상호 작용, 세컨드-셸(second-shell) 상호 작용 또는 구조 안정화를 통하여, 결합을 향상시키는 위치에 추가 돌연변이를 추가하는 것을 포함 하였다. 이것은 "NNK 워크(walk)" 또는 "NNK 패치(patch)"라이브러리에서 생성 및 선택을 통해 달성되었다. NNK 워크 라이브러리는 파라토프에 가까운 잔기의 하나-하나씩(one-by-one) NNK 돌연변이를 발생시키는 것을 포함하였다. Fc γRI (PDB ID:4W40)에 결합된 Fc의 구조를 살펴보면, 원래 변형 위치 근처의 44 개의 잔기가 의문(interrogation) 후보로 확인되었다. 특이적으로, 다음 잔기는 NNK 돌연변이유발을 표적으로 하였다: K248, R255, Q342, R344, E345, Q347, T359, K360, N361, Q362, S364, K370, E380, E382, S383, G385, Y391, K392,

T393, D399, S400, D401, S403, K409, L410, T411, V412, K414, S415, Q418, Q419, G420, V422, F423, S424, S426, Q438, S440, S442, L443, S444, P4458, G446, 및 K447. Kunkel 돌연변이유발을 이용하여 44 개의 단일 지점 NNK 라이브러리를 생성하고, 다른 이스트 라이브러리에 대해 상기 기재된 바와 같이 산물을 풀링하여, 전기천공(electroporation)을 통해 이스트에 도입하였다.

[0458] 이들 미니-라이브러리의 조합 (각각 하나의 위치가 돌연변이되어, 20 개의 변이체가 생성됨)은 더 큰 친화력 결합을 유도하는 임의의 위치에 대하여 이스트 표면 라이브러리를 이용하여 선택된 작은 라이브러리를 생성하였다. TfR 정점 도메인 단백질을 사용하여 상기 기재된 바와 같이 선별을 수행하였다. 3회 라운드의 분류 후, 농축된 이스트 라이브러리로부터의 클론을 시퀀싱하고, 특정 점 돌연변이가 정점 도메인 단백질에 대한 결합을 유의적으로 개선시키는 몇몇 "핫-스팟(hot-spot)" 위치가 확인되었다. 클론 CH3C.35의 경우, 이들 돌연변이는 E380 (Trp, Tyr, Leu, 또는 Gln로 돌연변이됨) 및 S415 (Glu로 돌연변이됨)를 포함하였다. 클론 CH3C.35 단일 및 조합 돌연변이체들의 서열은 서열 번호: 27-38에 제시된다. 클론 CH3C.18의 경우, 이들 돌연변이는 E380 (Trp, Tyr, 또는 Leu로 돌연변이됨) 및 K392 (Gln, Phe, 또는 His로 돌연변이됨)을 포함하였다. 클론 CH3C.18 단일 돌연변이체들의 서열은 서열 번호: 21-26에 제시된다.

[0459] 클론 CH3C.35 친화력을 개선시키기 위한 추가 성숙 라이브러리

[0460] NNK 워크 라이브러리로부터 돌연변이 조합을 확인하기 위한 추가 라이브러리는 기존 이스트 라이브러리들의 주변부에 몇 개의 추가적인 위치를 부가하면서, 기존 설명된 것과 같이 생성되었다. 이 라이브러리에서, YxTEWSS (서열 번호: 242) 및 TxxExxxx motif는 불변으로 유지되었고, 다음 6개 위치는 완전하게 무작위화되었다: E380, K392, K414, S415, S424, 및 S426. 위치 E380 및 S415는 상기 NNK 워크 라이브러리에서 "핫 스팟"이었기 때문에 포함되었다. 위치 K392, S424, 및 S426은 결합 영역을 위치시킬 수 있는 코어의 일부를 구성하기 때문에 포함되었고, K414는 위치 415에 대한 인접성으로 인해 선택되었다.

[0461] 이 라이브러리는 앞서 기술된 바와 같이, 시아노 TfR 정점 도메인만으로 분류되었다. 농축된(enriched) 풀은 5 라운드 후에 시퀀싱되었고, 확인된 고유 클론의 변형된 영역의 서열은 서열 번호: 42-59에 제시되어 있다.

[0462] 다음 라이브러리는 주요 결합 파라토프에서 허용가능한 다양성을 추가로 탐색하도록 설계되었다. 원래 위치 (384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416, 및 421)에 2개의 핫 스팟 (380 및 415)은 각각 NNK 코돈으로 개별적으로 무작위화되어, 이스트 상에서 단일-위치 포화(saturation) 돌연변이생성 라이브러리 시리즈를 만들었다. 또한, 각 위치는 개별적으로 야생형 잔기로 복귀되었고, 이들 개별 클론은 이스트 상에서 디스플레이되었다. 위치 380, 389, 390 및 415는 야생형 잔기로의 복귀시 TfR에 대하여 실질적으로 결합을 유지하였던 유일한 위치 입에 주목 하였다 (위치 413의 야생형으로의 복귀에서는 상당히 감소된 일부 잔류 결합이 관찰되었다).

[0463] 단일-위치 NNK 라이브러리를 인간 TfR 정점 도메인에 대해 3회, 라운드 동안 분류하여 최고 ~5%의 결합제 (binders)를 수집한 다음, 각각의 라이브러리로부터 최소한 16 개의 클론을 서열 분석하였다. 이 결과는 클론 CH3C.35와 관련하여, 인간 TfR에 대한 결합의 유의적인 감소없이, 각 위치에서 어떤 아미노산이 용인될 수 있는지를 나타낸다. 결과는 하기에 제시된다:

[0464] 위치 380: Trp, Leu, 또는 Glu;

[0465] 위치 384: Tyr 또는 Phe;

[0466] 위치 386: 오직 Thr;

[0467] 위치 387: 오직 Glu;

[0468] 위치 388: 오직 Trp;

[0469] 위치 389: Ser, Ala, 또는 Val (비록, 야생형 Asn 잔기는 약간의 결합을 유지하는 것으로 보이지만, 다음의 라이브러리 분류(sorting)에서는 나타나지 않았다);

[0470] 위치 390: Ser 또는 Asn;

[0471] 위치 413: Thr 또는 Ser;

[0472] 위치 415: Glu 또는 Ser;

[0473] 위치 416: 오직 Glu; 그리고

- [0474] 위치 421: 오직 Phe.
- [0475] 상기 잔기들이 클론 CH3C.35로 단일 변화 또는 조합 변화에 의해 치환될 때, 상기 잔기들은 TfR 정점 도메인에 대한 결합을 유지하는 파라토프 다양성(diversity)을 나타낸다. 이들 위치에서 돌연변이를 갖는 클론은 표 5에 나타낸 것들을 포함하고, 이들 클론의 CH3 도메인의 서열은 서열 번호 34-38, 58 및 60-90에 제시되어 있다.
- [0476] **실시예 10. TfR 결합을 부여하도록 변형될 수 있는 추가적인 Fc 위치.**
- [0477] 트랜스페린 수용체 (TfR)에 결합하는 추가 변형된 Fc 폴리펩티드는 이 Fc 영역의 대체 부위에서, 가령, 다음 위치에서 변형을 갖도록 만들어졌다:
- [0478] 위치 274, 276, 283, 285, 286, 287, 288, 및 290 (CH2A2 클론);
- [0479] 위치 266, 267, 268, 269, 270, 271, 295, 297, 298, 및 299 (CH2C 클론);
- [0480] 위치 268, 269, 270, 271, 272, 292, 293, 294, 및 300 (CH2D 클론);
- [0481] 위치 272, 274, 276, 322, 324, 326, 329, 330, 및 331 (CH2E3 클론); 또는
- [0482] 위치 345, 346, 347, 349, 437, 438, 439, 및 440 (CH3B 클론).
- [0483] TfR에 결합하는 설명을 위한 CH3B 클론은 서열 번호: 124-128에 제시된다. TfR에 결합하는 설명을 위한 CH2A2 클론 서열 번호: 129-133에 제시된다. TfR에 결합하는 설명을 위한 CH2C 클론은 서열 번호: 134-138에 제시된다. TfR에 결합하는 설명을 위한 CH2D 클론은 서열 번호: 139-143에 제시된다. TfR에 결합하는 설명을 위한 CH2E3 클론은 서열 번호: 144-148에 제시된다.
- [0484] **실시예 11. 방법.**
- [0485] 과아지-디스플레이 라이브러리 생성
- [0486] 야생형 인간 Fc 서열을 코딩하는 DNA 주형을 합성하고, 파지미드 벡터에 통합시켰다. 파지미드 벡터는 ompA 또는 pe1B 리더 서열, c-Myc 및 6xHis (서열 번호: 241) 에피토프 태그에 융합된 Fc 삽입부, 그리고 앰버(amber) 정지 코돈에 이어, M13 코트 단백질 pIII을 함유 하였다.
- [0487] 변형을 원하는 위치에서 "NNK" 삼중코돈을 함유하는 프라이머를 만들었는데, 여기에서 N은 임의의 DNA 염기 (가령, A, C, G, 또는 T)이고, K는 G 또는 T이다. 대안으로, "소프트(soft)" 무작위화를 위한 프라이머가 이용되었는데, 여기에서 야생형 염기의 70%에 대응하고, 또다른 3개 염기 각각의 10%에 대응하는 염기 혼합물이 각 무작위화 위치에 이용되었다. 무작위화 영역에 상응하는 Fc 영역의 단편들의 PCR 증폭을 수행하여 라이브러리를 생성한 다음, *SfiI* 제한 부위를 함유하는 말단 프라이머를 사용하여 어셈블리하고, 그 다음 *SfiI*로 절단하여 파지미드 벡터에 결찰(ligated)시켰다. 대안으로, 이들 프라이머를 사용하여 Kunkel 돌연변이를 유발시켰다. 결찰된 산물 또는 Kunkel 산물을 균주 TG1(Lucigen<sup>®</sup>에서 구함)의 전기천공-적격성(electrocompetent) 대장균 (*E. coli*) 세포로 형질전환시켰다. 대장균(*E. coli*) 세포는 M13K07 헬퍼 파아지로 감염시키고, 회수하고, 밤샘 성장시킨 후, 라이브러리 파아지를 5% PEG/NaCl로 침전시키고, PBS내 15% 글리세롤에 재현탁시키고, 사용할 때 까지 동결시켰다. 전형적인 라이브러리 크기는 약 10<sup>9</sup> 내지 약 10<sup>11</sup> 범위의 형질전환체다. pIII-융합된 Fc와 pIII에 부착되지 않은 가용성 Fc (이는 pIII 앞의 앰버 정지 코돈으로 인해 생성됨) 사이의 쌍형성을 통해 파아지 상에 Fc-이량체가 디스플레이되었다.
- [0488] 이스트-디스플레이 라이브러리의 생성
- [0489] 야생형 인간 Fc 서열을 코딩하는 DNA 주형을 합성하고, 이스트 디스플레이 벡터에 통합시켰다. CH2 및 CH3 라이브러리의 경우, 상기 Fc 폴리펩티드들은 Aga2p 세포 벽 단백질 상에 디스플레이되었다. 이들 두 벡터는 Kex2 절단 서열을 갖는 프레프로(prepro) 리더 펩티드들과, 상기 Fc에 말단에 융합된 c-Myc 에피토프를 함유하였다.
- [0490] 벡터에 대해 동종 말단을 함유하는 프라이머로 단편들의 증폭을 수행한 것을 제외하고, 파아지 라이브러리에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 이스트 디스플레이 라이브러리를 어셈블리하였다. 새로 준비된 전기천공-적격성 이스트 (가령, 균주 EBY100)를 선형화된 벡터 및 어셈블리된 라이브러리 삽입부로 전기천공시켰다. 전기천공방법은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 선택적 SD-CAA 배지에서 회수한 후, 이스트를 함유되도록 정상시키고, 2개로 분할한 후, SG-CAA 배지로 옮겨 단백질 발현을 유도하였다. 전형적인 라이브러리 크기는 약 10<sup>7</sup> 내지 약 10<sup>9</sup> 범위의 형질전환체다. Fc-이량체는 인접하여 디스플레이된 Fc 단량체들의 쌍형성

에 의해 형성되었다.

[0491] 과아지 선별을 위한 일반적인 방법

[0492] 과아지 방법은 Phage Display: A Laboratory Manual (Barbas, 2001)로부터 맞춤개작되었다. 추가 상세 프로토콜은 이 자료에서 구할 수 있다.

[0493] 플레이트 분류 방법

[0494] 항원은 4°C에서 MaxiSorp<sup>®</sup> 미량적정 플레이트 상에 (전형적으로 1-10 µg/mL) 피복되었다. 과아지 라이브러리는 각 웰에 추가되었고, 결합을 위하여 하룻밤 동안 항온처리되었다. 미량적정 웰은 0.05% Tween<sup>®</sup> 20 (PBS T)를 함유하는 PBS로 광범위하게 세척하고, 결합된 과아지는 웰을 산 (전형적으로 50 mM HCl+500 mM KCl, 또는 100 mM 글리신, pH 2.7)으로 30분간 항온처리함으로써 용리되었다. 용리된 과아지는 1 M Tris (pH 8)로 중화되었고, TG1 세포 및 M13/K07 헬퍼 과아지를 이용하여 증폭되었고, 50 µg/mL 카르베나실린 및 50 µg/mL 카나마이신이 함유된 2YT 배지에서 37°C에서 하룻밤 동안 성장시켰다. 표적-함유 웰로부터 용리된 과아지의 역가를 비-표적-함유-웰에서 회수된 과아지의 역가와 비교함으로써, 농축(enrichment) 평가하였다. 결합 동안 항온처리 시간을 후속적으로 감소시키고, 세척 시간 및 세척 횟수를 증가시킴으로써, 선별 엄격성(selection stringency)을 증가시켰다.

[0495] 비드 분류 방법(Bead sorting methods)

[0496] 항원은 NHS-PEG4-바이오틴 (Pierce<sup>™</sup>에서 구함)을 이용하여 자유 아민을 통하여 바이오티닐화되었다. 바이오티닐화 반응의 경우, 3-내지 5-배 몰 과량의 바이오틴 시약을 PBS에 사용하였다. 반응을 Tris로 켄칭한 후, PBS에서 광범위한 투석을 수행 하였다. 바이오티닐화된 항원은 스트렙타아비딘-피복된 자성 비드 (가령, Thermo Fisher에서 구한 M280-스트렙타아비딘 비드) 상에 고정되었다. 상기 과아지 디스플레이 라이브러리는 실온에서 1시간 동안 항원-피복된 비드와 함께 항온처리되었다. 이어서 비결합된 과아지를 제거하고, 비드를 PBST로 세척 하였다. 결합된 과아지를 500 mM KCl (또는 0.1 M 글리신, pH 2.7)을 함유하는 50 mM HCl과 30 분 동안 항온처리하여 용리시킨 후, 플레이트 분류를 위해 상기 기재된 바와 같이 중화 및 번식시켰다.

[0497] 3 내지 5회 라운드의 패닝(panning) 후, 단일 클론을 과아지상에서 Fc를 발현하거나 또는 대장균 원형질에서 용해시킴으로써 스크리닝하였다. 이러한 발현 방법은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 개별 과아지 상청액 또는 원형질 추출물은 항원 또는 음성 대조군으로 코팅된 차단된(blocked) ELISA 플레이트에 노출된 후, 후속적으로 원형질 추출물에 대해 HRP-접합된 염소 항-Fc (Jackson ImmunoResearch로부터 획득) 또는 과아지에 대한 항-M13 (GE Healthcare)을 사용하여 검출하였고, 그리고 그 다음 TMB 시약 (Thermo Fisher에서 구입)으로 발달시켰다(developed). 배경 값에 비해 약 5-배 더 큰 OD<sub>450</sub> 값을 갖는 웰은 양성 클론으로 간주되고, 서열분석한 후, 일부 클론은 가용성 Fc 단편 또는 Fab 단편에 융합된 것으로 발현되었다.

[0498] 이스트 선별을 위한 일반적인 방법

[0499] 비드분류 (자기-지원된 세포 분류 (MACS)) 방법

[0500] MACS 및 FACS 선별은 Ackerman 외, *Biotechnol. Prog.*, 25(3):774 (2009)에서 기술된 것과 유사하게 실시되었다. 스트렙타아비딘 자성 비드 (가령, ThermoFisher의 M-280 스트렙타아비딘 비드)는 바이오티닐화된 항원으로 라벨한 뒤, 이스트 (전형적으로 5-10x 라이브러리 다양성)와 함께 항온처리되었다. 결합되지 않은 이스트를 제거하고, 비드를 세척하고, 결합된 이스트를 선택 배지에서 성장시키고, 후속 선택 라운드를 위해 유도하였다.

[0501] 형광-활성화된 세포 분류 (FACS) 방법

[0502] 이스트를 항-c-Myc 항체로 라벨링하여, 발현 및 바이오티닐화된 항원을 모니터하였다 (농도는 분류 라운드에 따라 가변적이었다). 일부 실험에서, 상기 항원은 스트렙타아비딘-Alexa Fluor<sup>®</sup> 647과 사전-혼합시켜, 상호작용의 항체결합능을 강화시켰다. 다른 실험들에서, 상기 바이오티닐화된 항원은 스트렙타아비딘-Alexa Fluor<sup>®</sup> 647과의 결합 및 세척 후 탐지되었다. 결합을 갖는 단일항(singlet) 이스트는 FACS Aria III 세포 분류기를 이용하여 분류되었다. 분류된 이스트를 선택 배지에서 성장시킨 후, 후속 선택 라운드를 위해 유도하였다.

[0503] 농축된 이스트 집단을 얻은 후, 이스트를 SD-CAA 한천 플레이트 상에 도말하고, 단일 콜로니를 성장시키고, 발현 유도한 다음, 상기 기재된 바와 같이 라벨하여 표적에 결합하는 경향을 측정하였다. 이어서, 항원 결합을

위해 양성 단일 클론을 시퀀싱한 후, 일부 클론은 가용성 Fc 단편 또는 Fab 단편에 융합된 것으로 발현 하였다.

[0504] 선별을 위한 일반적인 방법

[0505] *ELISA에 의한 스크리닝*

[0506] 클론을 패닝 산출로부터 선택하고, 96-웰 딥웰 플레이트의 개별 웰에서 성장시켰다. 클론은 자가유도 배지 (EMD Millipore로부터 입수)를 사용하여 원형질 발현을 위해 유도되거나, 또는 파아지상의 개별 Fc 변이체의 파아지-디스플레이를위한 헬퍼 파지로 감염되었다. ELISA 플레이트를 전형적으로 0.5 mg/mL의 항원으로 밤새 코팅한 다음, 파아지 또는 원형질 추출물을 첨가하기 전에 1% BSA로 차단하였다. 1-시간 항온처리 및 결합되지 않은 단백질을 씻어낸 후, HRP-접합된 이차 항체 (즉, 가용성 Fc 또는 파아지-디스플레이된 Fc에 대한 항-Fc 또는 항-M13)를 첨가하고, 30 분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 다시 세척한 다음, TMB 시약으로 현상하고, 2N 황산으로 퀀칭했다. 플레이트 판독기(BioTek®)를 사용하여 450 nm에서의 흡광도를 정량하고, 사용가능한 경우 Prism 소프트웨어를 사용하여 결합 곡선을 플로팅하였다. 일부 검정에서, 가용성 트랜스페린 또는 다른 경쟁자는 결합 단계 동안 전형적으로 상당한 몰 과량으로 첨가되었다.

[0507] *유동 세포계측법에 의한 스크리닝*

[0508] Fc 변이체 폴리펩티드들 (파아지 상에서, 원형질 추출물에서, 또는 Fab 단편에 대한 가용성 융합물로 발현된)은 96-웰 V-자형 바닥 플레이트의 세포에 추가되었고 (PBS+1%BSA (PBSA)에서 웰당 약 100,000개 세포), 4°C에서 1 시간 동안 항온처리되었다. 이어서 플레이트를 회전시키고, 배지를 제거한 후, 세포를 PBSA로 1 회 세척하였다. 이들 세포는 2차 항체 (전형적으로 염소 항-인간-IgG-Alexa Fluor® 647 (Thermo Fisher에서 구함))를 함유하는 PBSA에서 재현탁되었다. 30 분 후, 이 플레이트들을 회전시키고, 배지를 제거한 후, 이들 세포는 PBSA로 1-2회 세척되었고, 그 다음 이들 플레이트는 유동 세포측정기 (가령, FACSCanto™ II 유동세포측정기)에서 판독되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 각 조건에 대한 중앙값 형광 값을 계산하고, 결합 곡선을 Prism 소프트웨어로 플로팅하였다.

[0509] 실시에 12. TfR-결합 폴리펩티드 친화력의 선별.

[0510] 본 실시예는 트랜스페린 수용체 (TfR)에 대한 TfR-결합 폴리펩티드의 친화력과 상기 TfR-결합 폴리펩티드에 연계된 치료제에 결과적인 뇌 노출간의 상관관계를 기술한다.

[0511] 도 18에서는 당해 치료제 제제가 TfR에 대하여 상대적으로 강력한 친화력을 갖는 폴리펩티드에 연계될 때, 당해 치료제 제제에 뇌 노출 (시간에 대하여 뇌 농도의 곡선 아래 면적(AUC)를 결정함으로써 평가됨)은 단축되었다는 것을 보여준다. 특히, 당해 치료제 제제가 약 250 nM 보다 더 강력한 TfR 친화력을 갖는 폴리펩티드에 연계될 때, 뇌 노출이 실질적으로 단축되었다.

[0512] 도 19에 나타낸 바와 같이, 치료제 제제가 TfR에 대하여 상대적으로 더 강력한 친화력을 갖는 폴리펩티드에 연계될 때, 뇌에서 최대 농도 (C<sub>max</sub>)가 더 높게 관찰되었다. 특히, 약 250 nM 보다 더 강력한 TfR 친화력을 갖는 폴리펩티드에 연계될 때, 뇌 C<sub>max</sub> 값은 유의적으로 더 높았다.

[0513] 도 20에서는 TfR에 대한 친화력 범위를 갖는 폴리펩티드에 연계될 때, 치료제 제제의 혈장 농도에 대한 뇌 C<sub>max</sub>의 비율을 보여준다.

[0514] 방법

[0515] *TfR<sup>ms/hu</sup> KI의 생성*

[0516] 녹-인/녹-아웃 마우스를 생성하는 방법은 문헌에 공지되어 있으며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 요약하면, TfR<sup>ms/hu</sup> KI 마우스는 무린 *Tfrc* 유전자 안에 인간 *Tfrc* 정점 도메인을 발현시키는 CRISPR/Cas9 기술을 이용하여 만들었으며; 이 결과로 생성된 키메라 TfR은 내생성 프로모터의 제어 하에서 *생체내* 발현되었다. 국제 특허 공개 번호. WO 2018/152285-본원에서 이의 전문이 참고자료로 편입됨-에서 기술된 바와 같이, C57B16 마우스를 사용하여 단일 세포 배아로의 전핵(pronuclear) 미세 주입을 통해 인간 정점 TfR 마우스 계통의 녹-인을 생성한 후, 모의(pseudo) 임신한 암컷에게 배아를 옮겼다. 특이적으로, Cas9, 단일 안내 RNAs 및 공여 DNA도 상기 배아 안에 도입되었다. 상기 공여 DNA는 마우스에서 발현 코돈 최적화된 인간 정점 도메인 코딩 서열을 포함하

였다. 상기 정점 도메인 코딩 서열은 좌측 및 우측 상동성 암(arm)의 측면에 있었다. 상기 공여 서열 서열은 정점 도메인이 4번째 마우스 엑손 다음에 삽입되고, 9번째 마우스 엑손의 3' 말단 바로 측면에 있도록 설계되었다. 배아를 제공받은 암컷 자손으로부터 창립자 수컷은 야생형 암컷에게 새끼를 낳아, F1 이형접합성 마우스를 낳았다. 동형접합성 마우스는 이어서 F1 세대 이형접합성 마우스의 번식으로부터 후속적으로 생성되었다.

[0517] *마우스 PK/PD*

[0518] PK/PD 평가를 위하여, Tfr<sup>ms/hu</sup> KI 마우스는 50 mg/kg에서 꼬리 정맥 주사를 통하여 한 번 전신으로 투여되었다. 관류 전, 심장 천자(cardiac puncture)를 통해 EDTA 혈장 튜브에서 혈액을 수집하고, 5 분 동안 14,000 rpm으로 회전시켰다. 이어서, 후속 PK/PD 분석을 위해 혈장을 단리하였다. 관류 후 뇌를 추출하고, PBS (PK의 경우) 또는 5M GuHCl (PD의 경우)에서 조직 중량으로 10x의 1% NP-40에서 균질화를 위해 뇌-절반을 분리하였다.

[0519] 마우스 혈장 및 뇌 용해물에서 공작된 TfR-결합 폴리펩티드 농도는 제조업자의 지침에 따라 포괄적 인간 IgG 검정(MSD 인간 IgG 키트 #K150JLD)을 이용하여 정량화하였다. 간략하게 설명하자면, 사전-피복된 플레이트를 MSD 차단제 A로 30 분 동안 차단시켰다. 혈장 샘플을 Hamilton Nimbus 액체 처리기를 사용하여 1:10,000으로 희석하고, 차단된 플레이트에 이중으로 첨가하였다. 뇌 샘플을 1% NP-40 용해 완충액에서 균질화하고, PK 분석을 위해 1:10으로 희석된 용해물을 사용하였다. 투여 용액을 동일한 플레이트에서 분석하여, 정확한 투여량을 확인하였다. 표준 곡선, 0.78-200 ng/mL IgG는 4-매개변수 로지스틱 회귀를 사용하여 피팅하였다.

[0520] **실시예 13. Biacore™ 을 이용한 CH3C 변이체들의 결합 특정화**

[0521] 재조합 TfR 정점 도메인에 대한 클론 변이체의 친화력은 Biacore™ T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정되었다. Biacore™ 시리즈 S CM5 센서 칩은 항-인간 Fab (GE Healthcare의 인간 Fab 포획 키트)로 고정되었다. 5 µg/mL의 폴리펩티드-Fc 융합체를 각 플로우 셀에서 1 분 동안 포획하고, 인간 또는 시아노 정점 도메인 TfR의 연속 3-배 희석액을 30 µL/분의 유속으로 주입하였다. 각각의 샘플을 45-초 연합 및 3-분 해리로 분석하였다. 각각의 주사 후, 상이 칩을 10 mM 글리신-HCl (pH 2.1)을 사용하여 재생시켰다. 결합 반응은 유사한 밀도에서 무관한 IgG를 포획하는 플로우 셀로부터 RU를 차감함으로써 수정되었다. 정상-상태 친화력은 Biacore™ T200 평가 소프트웨어 v3.1을 사용하여, 농도에 대한 평형에서 반응을 피팅함으로써 획득되었다.

[0522] 재조합 TfR 엑토도메인 (ECD)에 대한 클론 변이체들의 친화력을 결정하기 위하여, Biacore™ Series S CM5 센서 칩을 스트렙타아비딘 상에 고정시켰다. 바이오티닐화된 인간 또는 시아노 TfR ECD는 각 플로우 셀에서 1 분 동안 포획되었클론 변이체의 연속 3-배 희석액을 30 µL/분의 유속으로 주입하였다. 각각의 샘플을 45-초 연합 및 3-분 해리로 분석하였다. 결합 반응은 유사한 밀도에서 TfR ECD 없는 플로우 셀로부터 RU를 차감함으로써 수정되었다. 정상-상태 친화력은 Biacore™ T200 평가 소프트웨어 v3.1을 사용하여, 농도에 대한 평형에서 반응을 피팅함으로써 획득되었다.

[0523] 결합 친화력은 표 6에 요약된다. 정상-상태 피팅(steady-state fitting)에 의해 친화력을 얻었다.

표 6

표 6. 예시적인 CH3C 변이체들의 결합 친화력

클론	인간 TfR (μM)	시아노 TfR (μM)	인간 정점 TfR (μM)	시아노 정점 TfR (μM)
CH3C.35.19.mono	0.4	5.9	0.37	5.6
CH3C.35.20.mono	0.25	6.7	0.17	8
CH3C.35.21.mono	0.1	2.1	0.12	2.2
CH3C.35.24.mono	0.29	3.3	0.23	3
CH3C.35.21.11.mono	0.24	4	0.13	2.2
CH3C.35.21.16.mono	0.18	1.8	0.12	1.9
CH3C.35.21.17.mono	0.3	2.9	0.13	2.6
CH3C.35.mono	0.61	>10	0.61	>10
CH3C.35.N153.mono	0.42	>10	0.95	>10
CH3C.35.bi	0.22	>2	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.35.N153.bi	0.37	3.3	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.3.2-19.bi	5.2	5.6	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.35.19.bi	0.074	1.5	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.35.20.bi	0.054	1.7	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.35.21.bi	0.049	0.7	테스트안됨	테스트안됨
CH3C.35.24.bi	0.061	0.65	테스트안됨	테스트안됨

[0524]

[0525] 실시예 14. TfR<sup>ms/hu</sup> 마우스에서 폴리펩티드-Fab 융합체들의 뇌 및 혈장 PKPD CH3C.35.21, CH3C.35.20, CH3C.35, CH3C.35.23, CH3C.35.23.3.

[0526] PK 및 뇌 취입에 대한 TfR 결합 친화력 의 영향을 평가하기 위하여, 항-BACE1 Ab153 및 TfR-결합 폴리펩티드 융합체 (CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, CH3C.35:Ab153 융합체)이 생성되었는데, 이들은 Biacore<sup>TM</sup> 에 의해 측정되었을 때, 정점 인간 TfR에 대한 결합 친화력이 상이하였다. 인간 TfR에 대한 CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, CH3C.35:Ab153 융합체의 결합 친화력은 차례로 100 nM, 170 nM 및 620 nM이었다. TfR<sup>ms/hu</sup> 녹-인 마우스에게 Ab153 또는 상기 폴리펩티드-Fab 융합체를 50 mg/kg로 전신 투여하였고, 혈장 PK 및 뇌 PKPD 는 투여-후 1일, 3일, 및 7일에 평가되었다. 뇌 및 혈장 PKPD 분석은 상기에서 기술된 바와 같이 실행되었다. 말초 조직 상에 TfR의 발현으로 인하여 CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, 및 CH3C.35:Ab153 융합체는 Ab153 단독과 비교하였을 때 혈장에서 더 신속하게 제거되었고, 표적-매개된 제거 및 생체내 TfR 결합과 관련된 다(도 21a). 인상적인 것은, CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, 및 CH3C.35:Ab153 융합체의 뇌 농도는 Ab153과 비교하여 유의적으로 증가하였는데, 동일한 시점에서 Ab153의 경우 약 3 nM에 비교하였을 때, 투여 후 1-일 시점에서 30 nM 이상의 최대 뇌 농도 달성하였다 (도 21b). CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, 및 CH3C.35:Ab153 융합체의 뇌 노출 증가는 Ab153이 투여된 마우스의 Aβ 수준과 비교하였을 때, 마우스의 약 55-60% 더 낮은 내생성 마우스 Aβ 수준을 초래하였다 (도 21c). 더 낮은 뇌 Aβ 수준이 유지되었으며, CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, 및 CH3C.35:Ab153 융합체의 농도는 뇌에서 상승된 상태로 유지되었고, 그리고 노출이 7일차에 감소될 때 Ab153 처리된 마우스와 유사한 수준으로 복귀되었다. 시간의 경과에 따른 뇌 노출에서의 감소는 CH3C.35.21:Ab153, CH3C.35.20:Ab153, 및 CH3C.35:Ab153 융합체의 말초 노출에서 감소와 관련있으며, 생체내에서 명백한 PK/PD 상관관계를 제공한다 (도 21a와 21c의 비교). 추가적으로, 전체 뇌 TfR 수준은 단일 고-투여 후, Ab153-처리된 그리고 폴리펩티드-Fab 융합-처리된 마우스와 필적하였는데, 이는 뇌에서

TfR 발현에 대하여 상기 폴리펩티드-Fab 융합체의 증가된 뇌 노출에는 유의적인 영향이 없음을 나타낸다 (도 21d).

[0527] 표들 (가령, 표 5)에서 기술된 각 클론에 대한 아미노산 치환은 불일치의 경우, 서열 목록에 제시된 서열에서 발견된 아미노산에 대한 클론의 레지스터 위치에서의 아미노산 치환을 나타낸다.

[0528] 본 명세서에 기술된 실시예 및 구체예들은 단지 예시적인 목적이며, 그에 대한 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이며, 이들은 본 출원 및 첨부된 청구범위의 사상 및 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에서 언급된 서열 수탁 번호들의 서열은 본원에 참고자료에 편입된다.

**표 4**

표 4. CH3 도메인 변형.

클론 이름	집단	384	385	386	387	388	389	390	391	...	413	414	415	416	417	418	419	420	421
야생형	n/a	N	G	Q	P	E	N	N	Y	...	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
1		L	G	L	V	W	V	G	Y	...	A	K	S	T	W	Q	Q	G	W
2		Y	G	T	V	W	S	H	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	Y
3		Y	G	T	E	W	S	Q	Y	...	E	K	S	D	W	Q	Q	G	H
4		V	G	T	P	W	A	L	Y	...	L	K	S	E	W	Q	Q	G	W
17	2	Y	G	T	V	W	S	K	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
18	1	L	G	H	V	W	A	V	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
21	1	L	G	L	V	W	V	G	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
25	1	M	G	H	V	W	V	G	Y	...	D	K	S	T	W	Q	Q	G	W
34	1	L	G	L	V	W	V	F	S	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
35	2	Y	G	T	E	W	S	S	Y	...	T	K	S	E	W	Q	Q	G	F
44	2	Y	G	T	E	W	S	N	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
51	1/2	L	G	H	V	W	V	G	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	W
3.1-3	1	L	G	H	V	W	V	A	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.1-9	1	L	G	P	V	W	V	H	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-5	1	L	G	H	V	W	V	D	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-19	1	L	G	H	V	W	V	N	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-1	1	L	G	H	V	W	V	N	F	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W

[0529]

표 5

5. 추가 CH3 도메인 변형.

배열 번호	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
야생형	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
35.20.1	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.2	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.3	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.4	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.5	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.6	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.1	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.2	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.3	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.4	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.5	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23.6	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.1	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.2	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.3	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.4	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.5	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17.6	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.22	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.N390	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.

[0530]

[0531] 비형식적 서열 목록

서열 번호:	서열	설명
1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	야생형 인간 Fc 서열 위치 231-447, EU 색인 번호매김
2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK	CH2 도메인 서열 위치 231-340, EU 색인 번호매김
3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	CH3 도메인 서열 위치 341-447, EU 색인 번호매김
4	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.1

[0532]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVAKSTWQQGWVWFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTVMWSHYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGYVWFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.2
6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWESQYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVKSDWQQGHVWFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.3
7	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESVGPWALYKTPP	클론 CH3C.4

[0533]

	VLDSGDGSFFLYSKLTVLKSEWQQGWVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
8	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTVWISKYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVSKSEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.17
9	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVPKSTWQQGWVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH3C.18
10	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVPKSTWQQGWVFCSCVMHEALHNHY	클론 CH3C.21

[0534]

	TQKSLSLSPGK	
11	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESMGHVWVGKTPP</p> <p>PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSTWQQGWWVFSCVMHEALHNNH</p> <p>YTQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.25
12	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVFSKTPP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVPKSTWQQGWWVFSCVMHEALHNNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.34
13	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSSYKTPP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFSCVMHEALHNNHYT</p>	클론 CH3C.35

[0535]

	QKSLSLSPGK	
14	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPP                      VLDSGDGSFFLYSKLTVSKSEWQOGFVFCFSVMHEALHNHYT                      QKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.44
15	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVGKTPP                      PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKSEWQOGWVFCFSVMHEALHNH                      YTQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.51
16	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVATKTPP                      VLDSGDGSFFLYSKLTVPKSTWQOGWVFCFSVMHEALHNHY</p>	클론 CH3C.3.1-3

[0536]

	TQKSLSLSPGK	
17	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGPVWVHTKTPP                      VLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNY                      TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.3.1-9
18	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVDQKTPP                      PVLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNY                      YTQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.3.2-5
19	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVNQKTPP                      PVLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNY</p>	클론 CH3C.3.2-19

[0537]

	YTQKSLSLSPGK	
20	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVNFKTPP                      PVLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWFVSCVMHEALHNNH                      YTQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.3.2-1
21	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESLGHVWAVYKTPP                      PVLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWFVSCVMHEALHNNH                      YTQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.18 변이체
22	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESLGHVWAVYKTPP                      VLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWFVSCVMHEALHNNHY</p>	클론 CH3C.18 변이체

[0538]

	TQKSLSLSPGK	
23	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVYVESLGHVWAVYKTPP                  PVLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNNH                  YTQKSLSLSPGK</p>	<p>클론 CH3C.18                   변이체</p>
24	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYQTPP                  PVLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNNH                  YTQKSLSLSPGK</p>	<p>클론 CH3C.18                   변이체</p>
25	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYFTTPP                  VLDSGDGFFLYSKLTPVKSTWQQGWWFSCSVMHEALHNNH                  TQKSLSLSPGK</p>	<p>클론 CH3C.18                   변이체</p>
26	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	<p>클론 CH3C.18</p>

[0539]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYHHTP PVLDSGDGFFLYSKLTPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGK	변이체
27	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESLGHVWAVYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.13
28	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWAVYQTTP PVLDSGDGFFLYSKLTPKSTWQQGWFVSCSVMHEALHNNH YTQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.14
29	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.35.15

[0540]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESLGHVWAVYQTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	
30	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESLGHVWVNQKTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.16
31	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGHVWVNQOTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTPVKSTWQQGWVFCSCVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.17
32	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESLGHVWVNQOTT	클론 CH3C.35.18

[0541]

	PPVLDSGDGSFFLYSKLTVPKSTWQQGWVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	
33	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.19
34	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWSSYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.20
35	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21

[0542]

36	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSNYKTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTKSEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.22
37	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTP VLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.23
38	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWSNYKTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.24
39	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD	클론 CH3C.35.N163

[0543]

	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWSNYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
40	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWESSYQTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.K165Q
41	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWSNYQTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.N163. K165Q
42	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.35.21.1

[0544]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
43	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKSEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.2
44	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTREEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.3
45	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTGEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT	클론 CH3C.35.21.4

[0545]

	QKSLSLSPGK	
46	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESYGTEWSSYRTTTP                      VLDSGDGFFLYSKLTVTREEWQQGFVFCWVMHEALHNHY                      TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.21.5
47	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESYGTEWSSYRTTTP                      VLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCWVMHEALHNHY                      TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.21.6
48	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                      KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                      WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                      RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESYGTEWSSYRTTTP                      VLDSGDGFFLYSKLTVTREEWQQGFVFCWVMHEALHNHY                      TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.21.7
49	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	클론 CH3C.35.21.8

[0546]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTREWQQGFVFTCGVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
50	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTREWQQGFVFCWVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.9
51	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTREWQQGFVFCWVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.10
52	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.35.21.11

[0547]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTPEEWQQGFVFKCWMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
53	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYRTTP PVLDSGDGSFFLYSKLVTREEWQQGFVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.12
54	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYRTTP PVLDSGDGSFFLYSKLVTGEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.13
55	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYRTTP PVLDSGDGSFFLYSKLVTREEWQQGFVFCWVMHEALHNH	클론 CH3C.35.21.14

[0548]

	YTQKSLSLSPGK	
56	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYRTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTGEWQOGFVFTCWVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론  CH3C.35.21.15
57	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYRTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTREEWQOGFVFTCGVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론  CH3C.35.21.16
58	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTWSSYKTPP VLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFSVVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론  CH3C.35.21.17
59	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV	클론

[0549]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYRTTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	CH3C.35.21.18
60	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.20.1
61	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWASYKTTTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.20.2
62	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	클론 CH3C.35.20.3

[0550]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVSYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
63	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSSYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.20.4
64	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWASYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.20.5
65	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWVSYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT	클론 CH3C.35.20.6

[0551]

	QKSLSLSPGK	
66	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESFGTEWSSYKTPP</p> <p>VLDSDGSEFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.a.1</p>
67	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWASYKTPP</p> <p>PVLDSDGSEFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.a.2</p>
68	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEWESYGTEWVSYKTPP</p> <p>PVLDSDGSEFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.a.3</p>
69	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.a.4</p>

[0552]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGVFVSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	
70	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESFGTEWASYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGVFVSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.a.5
71	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESFGTEWVSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGVFVSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.a.6
72	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.35.23.1

[0553]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSNYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
73	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.23.2
74	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.23.3
75	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT	클론 CH3C.35.23.4

[0554]

	QKSLSLSPGK	
76	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWANYKTPP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.23.5
77	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWVNYKTPP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.23.6
78	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESFGTEWSNYKTPP</p> <p>PVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	클론 CH3C.35.24.1
79	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	클론 CH3C.35.24.2

[0555]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWANYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	
80	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWVNYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.24.3
81	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWVSNYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	클론 CH3C.35.24.4
82	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	클론 CH3C.35.24.5

[0556]

	RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWANYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
83	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWWEFSGTEWVNYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.24.6
84	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21.17.1
85	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHYT	클론 CH3C.35.21.17.2

[0557]

	QKSLSLSPGK	
86	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESYGTWVSYKTTTP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.3</p>
87	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESYGTWSSYKTTTP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.4</p>
88	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESFGTEWASYKTTTP</p> <p>VLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.5</p>
89	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	<p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.6</p>

[0558]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLEWESFGTEWVSYKTTTP                  VLDSGDGSFFLYSKLVTKEEWQQGFVFSVMSVHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	
90	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWEWSNYKTTTP                  VLDSGDGSFFLYSKLVTKSEWQQGFVFSVMSVHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>클론                  CH3C.35.N390</p>
91	<p>MPPPRTRGRLLWLGVLSSVCVALGSETQANSTTDALNLLI                  IVDDLRLPSLGCYGDKLVRSPNIDQLASHSLFQNAFAQQAV                  CAPSRVSFLTGRRPDTRRLYDFNSYWRVHAGNFSTIPQYFKE                  NGYVTMSVGKVFHFGISSNHTDDSPYSWSFPPYHPSSEKYE                  NTKTCRPGDDELHANLLCPVDVLDVPEGTLDPKQSTEQAIQ                  LLEKMKTSASPFFLAVGYHKPHIPFRYPKEFQKLYPLENITLAP                  DPEVPDGLPPVAYNPWMDIRQREDVQALNISVPYGPVDF                  QRKIRQSYFASVSYLDTQVGRLLSALDDLQLANSTIIAFTSDH                  GWALGHEGEWAKYSNFDVATHVPLIFYVPGRTASLPEAGEK</p>	<p>전장의 인간                  이두론에이트                  슈퍼타제 (IDS)                  폴리펩티드 서열</p>

[0559]

	LFPYLDPFDSASQLMEPGRQSM DLVELVSLFPTLAGLAGLQV PPRCPVPSFHVLCREGKNLLKHFRFRDLEEDPYLPGNPRELI AYSQYPRPSDIPQWNSDKPSLKD IKIMGYSIRTIDYRYTVWV GFNPDEFLANFSDIHAGELYFVDS DPLQDHNMYNDSQGG DLFQLLMP	
92	TDALNVLLIIVDDL RPSLGCYGD KLVRSFNIDQLASHSLLFQN AFAQQAVCAPSRVSFLTGR RPDTRLYDFNSYWRVHAGNF STIQYFKENGYVTMSV GKV FHPGISSNHTDDSPYSWSFPPY HPSSEKYENTKTCRGP D GELHANLLCPVDVLDVPEGLPDK QSTEQAIQLLEKMKTSAS PFFLAVGYHKPHIPFRYPKEFQKLY PLENITLAPDPEVPDGL PPVAYNPWMDIRQREDVQALNISV PYGPIPVDFQRKIRQSYFAS VSYLDTQVGRLLSALDDLQLAN STIIAFTSDHGWALGEHGEWAKYSNFDVATHVPLIFVPGRT ASLPEAGEKLFPYLDPFDSASQLMEPGRQSM DLVELVSLFPT LAGLAGLQVPPRCPVPSFHVLCREGKNLLKHFRFRDLEEDP YLPGNPRELIAYSQYPRPSDIPQWNSDKPSLKD IKIMGYSIRTI DYRYTVWVGFNPDEFLANFSDIHAGELYFVDS DPLQDHNM YNDSQGGDLFQLLMP	성숙 인간 이두론에이트 솔퍼타제 (IDS) 폴리펩티드 서열
93	MEFSSPSREEC PKPLSRVSI MAGSLTGLLLLQAVSWASGARP CIPKSFYSSVVCNATYCD SFDPPPTFPALGTFSRYESTRSG	전장의 인간 $\beta$ - 글루코세르보시다

[0560]

	RRMELSMGPIQANHTGTGLLLTLQPEQKFQKVKGFGGAMT DAAALNILALSPPAQNLLLKSYFSEEGIGYNIIRVPMASCDFSI RTYTYADTPDDFQLHNFSLPEEDTKLKIPLIHRALQLAQRVPS LLASPWTSPTWLKTNGAVNGKGSLSKGQPGDIYHQTWARYF VKFLDAYAEHKLQFWAVTAENEPSAGLLSGYPFQCLGFTPE HQRDFIARDLGPTLANSTHHNVRLMLDDQRLLPHWAKV VLTDPAAKYVHGIAVHWYLDLAPAKATLGETHRLFPNTM LFASEACVGSKFWEQSVRLGSDWRGMQYSHSIITNLLYHV GWTDWNLALNPEGPNWVRNFVDSPIVDITKDTFYKQPM FYHLGHFSKFIPEGSQRVGLVASQKNDLDAVALMHPDGSA VVVVLRSSKDVPLTIKDPVGFLETISPGYSIHTYLWRRQ	제 폴리펩티드  서열
94	ARPCIPKSGYSSVVCVFNATYCDSPPTFPALGTFSRYEST RSGRRMELSMGPIQANHTGTGLLLTLQPEQKFQKVKGFGG AMTDAALNILALSPPAQNLLLKSYFSEEGIGYNIIRVPMASC DFSIRTYTYADTPDDFQLHNFSLPEEDTKLKIPLIHRALQLAQ RPVSLASPWTSPTWLKTNGAVNGKGSLSKGQPGDIYHQTW ARYFVKFLDAYAEHKLQFWAVTAENEPSAGLLSGYPFQCLG FTPEHQRDFIARDLGPTLANSTHHNVRLMLDDQRLLPHW AKVVLTDPAAKYVHGIAVHWYLDLAPAKATLGETHRLFP NTMLFASEACVGSKFWEQSVRLGSDWRGMQYSHSIITNLLY	성숙 인간 $\beta$ - 글루코세르보시다 제 폴리펩티드  서열

[0561]

	HVVGWTDWNLALNPEGGPNWVRNFVDSPIIVDITKDTFYK QPMFYHLGHFSKFIPEGSQRVGLVASQKNDLDAVALMHPD GSAVVVVLNRSSKDVPLTIKDPVGFLETISPGYSIHTYLWRR Q	
95	EPKSCDKTHTCPPCP	인간 IgG1 험지 아미노산 서열
96	MMDQARSAFSNLFGGEP LSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKL AVDEEENADNNTKANVT KPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMI GYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWD DLKRK LSEKLDSTDFGTIKLLNENS YVPREAGSQDENLALY VENQFREFKLSKVWRDQH FVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRL VYLVENPGGYVAYS KAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPV NGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNA ELSF FGH AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFP P SRSSGLPNIPVQ TISR AAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMV TSESKNV KLT VSNVLKEIKILNIFGV IKGFEVDHYVVVGAQRDAWGPGA AK SGVGTALLLKL AQMFSDMVLKDG FQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGYLSSLHLKAF TYINLDKAVLGT SNFKVSASPLL YTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF P FLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVA	인간 트란스페린 수용체 단백질 1 (TFR1)

[0562]

	RAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQY RADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTDFGNAEKTRF VMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESFRHVFWGSGSHTLP ALLENLKRKQNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSG DVWDIDNEF	
97	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHY TQKLSLSPGK	노브 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
98	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHY TQKLSLSPGK	노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
99	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	노브 및 YTE 돌연변이를 갖는

[0563]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTHP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	클론 CH3C.35.21
100	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVWVESYGTWSSYKTHP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브, LALA, 및 YTE  돌연변이를 갖는  클론 CH3C.35.21
101	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTHP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	홀 돌연변이를  갖는 Fc 서열
102	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTHP	홀 및 LALA  돌연변이를 갖는  Fc 서열

[0564]

	PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	
103	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 Fc 서열
104	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 Fc 서열
105	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWVESYGTEWSSYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSCSVMHEALHNNHY	홀 돌연변이를 가친 클론 CH3C.35.21

[0565]

	TQKSLSLSPGK	
106	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
107	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
108	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVWWEWESYGTWSSYKTTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
109	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEV	노브 돌연변이를

[0566]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH                  YTQKSLSLSPGK</p>	<p>갖는 Fc 서열</p>
110	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH                  YTQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALA                  돌연변이를 갖는                  Fc 서열</p>
111	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH                  YTQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 YTE                  돌연변이를 갖는                  Fc 서열</p>
112	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	<p>노브, LALA, 및 YTE                  돌연변이를 갖는                  Fc 서열</p>

[0567]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	
113	DKTHTCPPCP	인간 IgG1 힌지 서열의 일부분
114	SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ NAFAQQAV <u>CA</u> PSRVSFLTGR RPDTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE KLPYLDPPD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCVPV SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP	IDS 서열 (포르밀글리신으로 변형된 시스테인, 이중말줄로 표시됨)

[0568]

<p>115</p>	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID</u>  <u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u>  <u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u>  <u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD</u>  <u>GELHANLLCP VDVLDPVEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u>  <u>ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u>  <u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY</u>  <u>GPIPVDFQRK IROSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u>  <u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u>  <u>RTASLPEAGE KLFPLYDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u>  <u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVPP SFHVLCREG KNLLKHFRFR</u>  <u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u>  <u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u>  <u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u>  DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT  CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK  CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK  NOVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  YKTTTPVLDS DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</p>	<p>밑줄친 IDS  서열(포르말글리신  으로 변형된  시스템인,  이중 밑줄로  표시됨) 및 홀 및  LALA 돌연변이를  갖는, IDS-Fc 융합  폴리펩티드</p>
------------	--	--

[0569]

	NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK	
116	DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVW WESYGTWSS YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVTKEEWQOG FVFCSCVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK	인간 IgG1 힌지 서열의 일부분과 함께, 노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21
117	<u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID</u> <u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u> <u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u> <u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTGRGPD</u> <u>GELHANLLCP VDVLDPVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u> <u>ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u> <u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY</u> <u>GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u> <u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u> <u>RTASLPEAGE KLFPLYDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u> <u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVPV SFHVELCREG KNLLKHFRFR</u> <u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u>	말줄친 IDS 서열(포르말글리신 으로 변형된 시스테인, 이중말줄로 표시됨) 및 흘 돌연변이를 갖는, IDS-Fc 융합 폴리펩티드

[0570]

	<p><u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u></p> <p><u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u></p> <p>DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT</p> <p>CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK</p> <p>PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK</p> <p>CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK</p> <p>NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN</p> <p>YKTTTPVLDS DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</p> <p>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	
<p>118</p>	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID</u></p> <p><u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u></p> <p><u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u></p> <p><u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD</u></p> <p><u>GELHANLLCP VDVLDPVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u></p> <p><u>ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u></p> <p><u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VOALNISVPY</u></p> <p><u>GPIPVDQFQK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u></p> <p><u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u></p> <p><u>RTASLPEAGE KLFPLYDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u></p> <p><u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVPV SFHVELCREG KNLLKHFRFR</u></p>	<p>밀줄친 IDS</p> <p>서열(포르밀글리신</p> <p>으로 변형된</p> <p>시스템인,</p> <p>이중밀줄로</p> <p>표시됨) 및 노브</p> <p>돌연변이를 갖는,</p> <p>IDS-Fc 융합</p> <p>폴리펩티드</p>

[0571]

	<p><u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u>  <u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u>  <u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u>  DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT  CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK  CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREQVYT LPPSRDELTK  NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  YKTPPVVDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG  NVFSCVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	
<p>119</p>	<p>MSCPVPACCALLLVGLCRARPRNALLLADDGGFESGAYN  NSAIATPHLDALARRSLLFRNAFTSVSSCSPSRASLLTGLPOH  QNGMYGLHQDVHHFNSFDKVRSLPLLSQAGVRTGIIGKK  HVGPEVYPFDFAYTEENGSVLQVGRNITRIKLLVRKFLQTQ  DDRPFLLYVAFHDPHRCGHSQPQYGTFCFKGNGESGMGR  IPDWTPQAYDPLDVLVPYFVPNTPAARADLAAQYTTVGRM  DQGVGLVLELRDAGVLNDTLVIFTSDNGIPFSGRTNLYW  PGTAEPLLVSSPEHPKRWGQVSEAYVSLDLTPTILDWFSIPY  PSYAIFGSKTIHLTGRSLLPALEAEPLWATVFGSQSHHEVTMS  YPMRSVQHRHFRLVHNLNFKMPFPIDQDFVVSPTFQDLLN</p>	<p>전장의 인간  술포글루코사민  술포히드로라제  폴리펩티드 서열</p>

[0572]

	RTTAGQPTGWYKDLRHYYRARWELYDRSRDPHETQNLAT DPRFAQLLEMLRDQLAKWQWETHDPWVCAPDGVLEEKLS PQCQPLHNEL	
120	RPRNALLLLADDGGFESGAYNNSAIATPHLDALARRSLLFRN AFTSVSSCSPSRASLLTGLPQHONGMYGLHQDVHFNFSFD KVRSLPLLLSQAGVRTGIIGKKHVGPETVYPFDFAYTEENGSV LQVGRNITRIKLLVRKFLQTQDDRPFLLYVAFHDPHRCGHSQ PQYGTFCFKFNGESGMGRIPDWTPQAYDPLDVLVPYFVP NTPAARADLAAQYTTVGRMDQGVGLVLQELRDAGVLNDT LVIFTSDNIGIPFSGRTNLYWPGTAEPLLVSPEHPKRWGQV SEAYVSLDLTPTILDWFSIPYPSYAIFGSKTIHILTGRSLLPAEA EPLWATVFGSQSHHEVTMSYPMRSVQHRHFRVLVHNLNFK MPFPIDQDFYVSPTFQDLLNRRTTAGQPTGWYKDLRHYYRA RWELYDRSRDPHETQNLATDPRFAQLLEMLRDQLAKWQW ETHDPWVCAPDGVLEEKLS PQCQPLHNEL	성숙 인간 솔포글루코사민 솔포히드로라제 폴리펩티드 서열
121	MPRYGASLRQSCPRSGREQQDGTAGAPGLLWMGLVLAL ALALALALSRSRVLWAPAEAHPLSPOGHPARLHRIVPRLRD VFGWGNLTCPICKGLFTAINLGLKKEPNVARVGSVAIKCNLL KIAPPAVCQSIVHLFEDDMVEVWRRSVLSPSEACGLLLGSTC GHWDIFSSWNISLPTVPKPPKPPSPAPGAPVSRILFLDLH	전장의 인간 산 스핑고미엘리나제 폴리펩티드 서열

[0573]

	WDHDYLEGTDPCADPLCCRRGSGLPPASRPGAGYWGEYS KCDLPLRTLLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHDVWHQT RQDQLRALTTVTALVRKFLGPVPVYPAVGNHSTPVNSFPPP FIEGNHSSRWLYEAMAKAWEPWLPAEALRTLRIIGGFYALSPY PGLRLISLNMNFCRENFLLINSTDPAGQLQWLVGELQAA EDRGDKVHIIGHIPPGHCLKSWSWNYRIVARYENTLAAQFF GHTHVDEFEVFYDEETLSRPLAVAFAPSATTYIGLNPGYRVY QIDGNYSGSSHVVLDHETYILNLTQANIPGAIPHWQLLYRAR ETYGLPNTLPTAWHNLVYRMRGDMQLFQTFWFLYHKGHP PSEPCGTPCRLATLCAQLSARADSPALCRHLMPDGSLPEAQ SLWPRPLFC	
122	LSDSRVLWAPAEAHPLSQGHPARLHRIVPRLRDVFGWGN LTCPICKGLFTAINLGLKKEPNVARVGSVAIKLCNLLKIAPPAV CQSIVHLFEDDMVEVWRRSVLSPSEACGLLLGSTCGHWDIF SSWNISLPTVPKPPKPPSPPAPGAPVSRILFLDLHWDHDY LEGTDPCADPLCCRRGSGLPPASRPGAGYWGEYSKCDLPL RTLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHDVWHQTRQDQLR ALTTVTALVRKFLGPVPVYPAVGNHSTPVNSFPPPFIEGNH SSRWLYEAMAKAWEPWLPAEALRTLRIIGGFYALSPYPGLRLI SLNMNFCRENFLLINSTDPAGQLQWLVGELQAAEDRG	성숙 인간 산 스핑고미엘리나제 폴리펩티드 서열

[0574]

	DKVHIIGHIPPGHCLKSWSWNYRIVARYENTLAAQFFGHT HVDEFEVYDEETLSRPLAVAFLAPSATTYIGLNPGYRVYQID GNYSGSSHVVLDHETYILNLTQANIPGAIPHWQLLYRARETY GLPNTLPTAWHNLVYRMRGDMQLFQTFWFLYHKGHPSE PCGTPCRLATLCAQLSARADSPALCRHLMPDGSLPEAQLW PRPLFC	
123	LSDSRVLWAPAEAHPLSPQGHPARLHRIVPRLRDVFGWGN LTCPICKGLFTAINLGLKKEPNVARVGSVAIKLCNLLKIAPPAV CQSIVHLFEDDMVEVWRRSVLSPSEACGLLLGSTCGHWDIF SSWNISLPTVPKPPPKPPSPAPGAPVSRILFLDLHWDHDY LEGTDPDCADPLCCRRGSLPPASRPGAGYWGEYSKCDLPL RTLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHDVWHQTRQDQLR ALTTVTALVRKFLGPVPVYPAVGNHSTPVNSFPPPIEGNH SSRWLYEAMAKAWEPWLPAEALRTLRIIGGFYALSPYPGLRLI SLNMNFCSRENFWLLINSTDPAGQLQWLVGELQAAEDRG DKVHIIGHIPPGHCLKSWSWNYRIVARYENTLAAQFFGHT HVDEFEVYDEETLSRPLAVAFLAPSATTYIGLNPGYRVYQID GNYSGSSHVVLDHETYILNLTQANIPGAIPHWQLLYRARETY GLPNTLPTAWHNLVYRMRGDMQLFQTFWFLYHKGHPSE PCGTPCRLATLCAQLSARADSPALCRHLMPDGSLPEAQ	절두된 인간 산 스핑고미엘리나제 폴리펩티드 서열

[0575]

124	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFDYVTTLPSSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY GFHDLSLSPGK	클론 CH3B.1
125	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFDMVTTLPSS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YGFHDLSLSPGK	클론 CH3B.2
126	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRFEYVTTLPSSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY GFHDLSLSPGK	클론 CH3B.3
127	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD	클론 CH3B.4

[0576]

	<p>WLNKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPRFEMVTTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP                  PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH                  YGFHDSLSPGK</p>	
128	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPRFELVTTLPPSR                  DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP                  VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY                  GFHDSLSPGK</p>	클론 CH3B.5
129	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  EFIWYVDGVDVRYEWQLPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW                  LNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD                  ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV                  L DSDGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ                  KSLSPGK</p>	클론 CH2A2.1
130	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  GFVWYVDGVPVSWEWYWPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP</p>	클론 CH2A2.2

[0577]

	PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	
131	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFDWYVDGVMVRREWHRPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH2A2.3
132	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV SFEWYVDGVPVRWEWQWPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH2A2.4
133	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV AFTWYVDGVPVRWEWQNPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH2A2.5

[0578]

134	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTPPWE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYTYRVS SVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSPGK	클론 CH2C.1
135	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPSPPPWEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYSNYRVS SVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV L DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSPGK	클론 CH2C.2
136	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDPQTPPWE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYSNYRVS SVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSPGK	클론 CH2C.3
137	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDFRGPPWE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYHYRVS SVLTVLHQD	클론 CH2C.4

[0579]

	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	
138	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDPQTPWE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYSNYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH2C.5
139	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSVPPRM VKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRRVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	클론 CH2D.1
140	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSVPPWM VKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRRVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP	클론 CH2D.2

[0580]

	PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK	
141	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDMWEY VKFNWYVDGVEVHNAKTKPWWKQLNSTWRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	클론 CH2D.3
142	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDDWT WVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWIAQPNSTWRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	클론 CH2D.4
143	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDDWE WVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWKLQNSTWRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	클론 CH2D.5

[0581]

144	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPW VWFYVYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCSVFNIALWWSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKLSLSPGK	클론 CH2E3.1
145	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPVV GFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCRVNSALTWKIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	클론 CH2E3.2
146	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPVV GFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCRVNSALSWSRIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	클론 CH2E3.3
147	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPIV GFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW	클론 CH2E3.4

[0582]

	LNGKEYKCRVSNALRWRIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	
148	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPAV GFEWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCQVFNWALDWVIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKLSLSPGK	클론 CH2E3.5
149	<u>RPRNALLLLA DDGGFESGAY NNSAIATPHL DALARRSLF</u> <u>RNAFTSVSSC SPSRASLLTG LPOHQNGMYG</u> <u>LHQDVHHFNS FDKVRSPLLL LSQAGVRTGI IGKKHVGPE</u> <u>VYPDFAYTE ENGSVLQVGR NITRIKLLVR KFLQTQDDRP</u> <u>FFLYVAFHDP HRCGHSQPQY GTFCEKFGNG</u> <u>ESGMGRIPDW TPQAYDPLDV LVPYFVPNTP</u> <u>AARADLAAQY TTVGRMDQGV GLVLQELRDA</u> <u>GVLNDTLVIF TSDNGIPFPS GRNLYWPGT AEPLLVSSPE</u> <u>HPKRWGQVSE AYVSLDLTP TILDWFSIPY PSYAIFGSKT</u> <u>IHLTGRSLLP ALEAEPLWAT VFGSQSHHEV</u>	Fc 서열의 N-말단에 융합된 성숙 인간 SGSH 서열 (밀줄표시됨)와 홀 및 LALA 돌연변이를 갖는, SGSH-Fc 융합 폴리펩티드

[0583]

	<p><u>TMSYPMRSVQ HRHFRLVHNL NFKMPFPIDQ</u></p> <p><u>DFYVSPTFQD LLNRTTAGQP TGWYKDLRHY</u></p> <p><u>YYRARWELYD RSRDPHETQN LATDPRFAQL</u></p> <p><u>LEMLRDQLAK WQWETHDPWV CAPDGVLEEK</u></p> <p><u>LSPQCQPLHN ELGGGGSDKT HTCPPCAPE</u></p> <p>AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV</p> <p>SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP</p> <p>REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLSCAVKGFY PSDIAVEWES</p> <p>NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLVSKLTVD</p> <p>KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK</p>	
150	<p>APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED</p> <p>PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY</p> <p>RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK</p> <p>GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE</p> <p>WESNGQPENN YKTPPVLDS DGSFFLVSKL</p> <p>TVDKSRWQQG NVFSCVMHE ALHNHYTQKS</p> <p><u>LSLSPGKGGG GSRPRNALLL LADDGGFESG AYNNSAIATP</u></p> <p><u>HLDALARRSL LFRNAFTSVS SCSPSRASLL TGLPQHONGM</u></p> <p><u>YGLHQDVHNF NSFDKVRSLP LLLSQAGVRT GIIGKKHVGP</u></p>	<p>Fc 서열의 C-말단에 융합된 성숙 인간 SGSH 서열 (밀줄표시됨)와 홀 및 LALA 돌연변이를 갖는, SGSH-Fc 융합 폴리펩티드</p>

[0584]

	<u>ETVYPDFAY TEENGSVLQV GRNITRIKLL VRKFLQTQDD</u> <u>RPFFLYVAFH DPHRCGHSQP QYGTFCCKFG</u> <u>NGESGMGRIP DWTPQAYDPL DVLVPYFVFN</u> <u>TPAARADLAA QYTTVGRMDQ GVGLVLQELR</u> <u>DAGVLNDTLV IFTSDNGIFP PSGRTNLYWP GTAPELLVSS</u> <u>PEHPKRWGQV SEAYVSLDL TPTILDWFSI PYPYAIKFGS</u> <u>KTIHLTGRSL LPALEAELW ATVFGSQSHH EVTMSYPMRS</u> <u>VQHRHFRLVH NLNFKMPFPI DQDFYVSPTF</u> <u>QDLLNRTTAG OPTGWYKDLR HYYRARWEL</u> <u>YDRSRPHET QNLATDPRFA QLLEMLRDQL</u> <u>AKWQWETHDP WVCAPDGVLE EKLSPOCQPL HNEL</u>	
151	<u>APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED</u> <u>PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY</u> <u>RVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK</u> <u>GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVL</u> <u>WESYGTEWSS YKTPPVLDL DGSFFLYSKL TVTKEEWQQG</u> <u>FVFSCVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</u>	노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17
152	<u>RPRNALLLA DDGGFESGAY NNSAIATPHL DALARRSLLF</u> <u>RNAFTSVSSC SPSRASLLTG LPQHONGMYG</u> <u>LHQDVHHFNS FDKVRSPLLL LSQAGVRTGI IGKKHVGPEP</u>	Fc 서열의 N- 말단에 융합된 성숙 인간 SGSH

[0585]

	<p><u>VYPFDFAYTE ENGSVLQVGR NITRIKLLVR KFLQTQDDRP</u></p> <p><u>FFLYVAFHDP HRCGHSQPOY GTFCEKFGNG</u></p> <p><u>ESGMGRIPDW TPQAYDPLDV LVPYFVPNTP</u></p> <p><u>AARADLAAQY TTVGRMDQGV GLVLQELRDA</u></p> <p><u>GVLNDTLVIF TSDNGIPFPS GRTNLYWPGT AEPLLVSSE</u></p> <p><u>HPKRWGQVSE AYVSLDLTP TILDWFSIPY PSYAIFGSKT</u></p> <p><u>IHLTGRSLLP ALEAEPLWAT VFGSQSHHEV</u></p> <p><u>TMSYPMRSVQ HRHFRLVHNL NFKMPFPIDQ</u></p> <p><u>DFYVSPTFQD LLNRRTAGQP TGWYKDLRHY</u></p> <p><u>YYRARWELYD RSRDPHETQN LATDPRFAQL</u></p> <p><u>LEMLRDQLAK WQWETHDPWV CAPDGVLEEK</u></p> <p><u>LSPQCQPLHN ELGGGSDKT HTCPCPAPE</u></p> <p>AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV</p> <p>SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP</p> <p>REPOVYTLPP SRDELTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES</p> <p>NGQPENNYKT TPPVLSDGS FFLYSKLTVD</p> <p>KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK</p>	<p>서열</p> <p>(말줄표시됨)와</p> <p>노브 및 LALA</p> <p>돌연변이를 갖는,</p> <p>SGSH-Fc 융합</p> <p>폴리펩티드</p>
153	<p>APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED</p> <p>PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY</p>	<p>Fc 서열의 C-</p> <p>말단에 융합된</p>

[0586]

	<p>RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK                  GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE                  WESNGQPENN YKTPPVLDL DGSFFLYSKL                  TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS                  LSLSPGKGGG GSRPRNALLL LADDGGFESG AYNNSAIATP                  HLDALARRSL LFRNAFTSVS SCSPSRASLL TGLPQHONGM                  YGLHQDVHFF NSFQKVRSLP LLSQAGVRT GIIGKKHVG                  ETVYPFDFAY TEENGSLVQV GRNITRIKLL VRKFLQTQDD                  RPFLLYVAFH DPHRCGHSQP QYGTFCCKFG                  NGESGMGRIP DWTPQAYDPL DVLVPYFVFN                  TPAARADLAA QYTTVGRMDQ GVGLVLQELR                  DAGVLNDTLV IFTSDNGIPF PSGRTNLYWP GTAPELLVSS                  PEHPKRWGQV SEAYVSLDL TPTILDWFSI PYPYAIKFGS                  KTIHLTGRSL LPALEAEPLW ATVFGSQSHH EVTMSYPMRS                  VQHRHFRLVH NLNFKMPFPI DQDFVVSPTF                  QDLLNRTTAG QPTGWYKDLR HYYRARWEL                  YDRSRDPHET QNLATDPRFA QLLEMLRDQL                  AKWQWETHDP WVCAPDGVLE EKLSPQCQPL HNEL</p>	<p>성숙 인간 SGSH                  서열                  (말줄표시됨)와                  노브 및 LALA                  돌연변이를 갖는,                  SGSH-Fc 융합                  폴리펩티드</p>
<p>154</p>	<p><u>RPRNALLLLA DDGGFESGAY NNSAIATPHL DALARRSLLF</u>  <u>RNAFTSVSSC SPSRASLLTG LPQHONGMYG</u></p>	<p>클론                  CH3C.35.21.17 의</p>

[0587]

	<p><u>LHQDVHHFNS FDKVRSPLLL LSQAGVRTGI IGKKHVGPE</u>  <u>VYPDFAYTE ENGSVLQVGR NITRIKLLVR KFLQTQDDRP</u>  <u>FFLYVAFHDP HRCGHSQPOY GTFCEKFGNG</u>  <u>ESGMGRIPDW TPQAYDPLDV LVPYFVPNTP</u>  <u>AARADLAAQY TTVGRMDQGV GLVLQELRDA</u>  <u>GVLNDTLVIF TSDNGIPFPS GRTNLYWPGT AEPLLVSSE</u>  <u>HPKRWGQVSE AYVSLDLTP TILDWFSIPY PSYAIFGSKT</u>  <u>IHLTGRSLLP ALEAEPLWAT VFGSQSHHEV</u>  <u>TMSYPMRSVQ HRHFRLVHNL NFKMPFPIDQ</u>  <u>DFYVSPTFQD LLNRTTAGQP TGWYKDLRHY</u>  <u>YYRARWELYD RSRDPHETQN LATDPRFAQL</u>  <u>LEMLRDQLAK WQWETHDPWV CAPDGVLEEK</u>  <u>LSPQCQPLHN ELGGGGSDKT HTCPCPAPE</u>  AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV  KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV  SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP  REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVLWES  YGTEWSSYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVT KEEWQQGFVF  SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK</p>	<p>N-말단에 융합된  성숙 인간 SGSH  서열  (밀줄표시됨)와  노브 및 LALA  돌연변이를 갖는,  SGSH-Fc 융합  폴리펩티드</p>
155	APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED	클론

[0588]

	<p>PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY</p> <p>RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK</p> <p>GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVL</p> <p>WESYGTWESS YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVTKEEWQQG</p> <p>FVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGGG</p> <p>GSRPRNALLL LADDGGFESG AYNNSAIATP HLDALARRSL</p> <p><u>LFRNAFTSVS SCSPSRASLL TGLPOHQNGM</u></p> <p><u>YGLHQDVHFF NSFDKVRSLP LLLSQAGVRT GIIGKKHVG</u></p> <p><u>ETVYPPDFAY TEENGSVLQV GRNITRIKLL VRKFLQTQDD</u></p> <p><u>RPFFLYVAFH DPHRCGHSQP QYGTFCCKFG</u></p> <p><u>NGESGMGRIP DWTPQAYDPL DVLVPYFVFN</u></p> <p><u>TPAARADLAA QYTTVGRMDQ GVGLVLQELR</u></p> <p><u>DAGVLNDTLV IFTSDNGIPF PSGRTNLYWP GTAPELLVSS</u></p> <p><u>PEHPKRWGQV SEAYVSLDL TPTILDWFSI PYPYAIFGS</u></p> <p><u>KTIHLTGRSL LPALAEPLW ATVFGSQSHH EVTMSYPMRS</u></p> <p><u>VQHRHFRLVH NLNFKMPFPI DQDFYVSPTF</u></p> <p><u>QDLLNRTTAG QPTGWYKDLR HYYRARWEL</u></p> <p><u>YDRSRDPHET QNLATDPRFA QLEMLRDQL</u></p> <p><u>AKWQWETHDP WVCAPDGVLE EKLSPOCQPL HNEL</u></p>	<p>CH3C.35.21.17 의</p> <p>C-말단에 융합된</p> <p>성숙 인간 SGSH</p> <p>서열</p> <p>(밑줄표시됨)와</p> <p>노브 및 LALA</p> <p>돌연변이를 갖는,</p> <p>SGSH-Fc 융합</p> <p>폴리펩티드</p>
156	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	<p>노브 돌연변이를</p>

[0589]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>갖는 클론                  CH3C.35.20.1</p>
157	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALA                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.20.1</p>
158	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTPP                  VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSVCSVMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALAPG                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.20.1</p>
159	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	<p>노브 및 YTE                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.20.1</p>

[0590]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
160	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	노브, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1
161	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	노브, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1
162	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT	홀 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1

[0591]

	QKSLSLSPGK	
163	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1
164	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1
165	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.20.1
166	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV	홀, LALA, 및 YTE

[0592]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP                  VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFSVSMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.20.1</p>
167	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTTP                  VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFSVSMHEALHNHYT                  QKSLSLSPGK</p>	<p>홀, LALAPG, 및                  YTE 돌연변이를                  갖는 클론                  CH3C.35.20.1</p>
168	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVLSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWANYKTTTP                  PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFSVSMHEALHNHY                  TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 돌연변이를                  갖는 클론                  CH3C.35.23.2</p>
169	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	<p>노브 및 LALA                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23.2</p>

[0593]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
170	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
171	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
172	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY	노브, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2

[0594]

	TQKSLSLSPGK	
173	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFSVMSHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
174	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFSVMSHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
175	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFSVMSHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
176	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE	홀 및 LALAPG

[0595]

	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
177	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
178	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQGGFVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.2
179	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	홀, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론

[0596]

	RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTP PVLDSGDGFFLVSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	CH3C.35.23.2
180	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.3
181	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.3
182	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCSCVMHEALHNHY	노브 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.3

[0597]

	TQKSLSLSPGK	
183	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFVPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTP</p> <p>PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 YTE</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론 CH3C.35.23.3</p>
184	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFVPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTP</p> <p>PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브, LALA, 및 YTE</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론 CH3C.35.23.3</p>
185	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFVPSDIAVEWESYGTEWVNYKTTTP</p> <p>PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브, LALAPG, 및</p> <p>YTE 돌연변이를</p> <p>갖는 클론</p> <p>CH3C.35.23.3</p>
186	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</p>	<p>홀 돌연변이를</p>

[0598]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQOGFVFSVMSHEALHNHY                  TQKLSLSLSPGK</p>	<p>갖는 클론                  CH3C.35.23.3</p>
187	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQOGFVFSVMSHEALHNHY                  TQKLSLSLSPGK</p>	<p>홀 및 LALA                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23.3</p>
188	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTPP                  PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQOGFVFSVMSHEALHNHY                  TQKLSLSLSPGK</p>	<p>홀 및 LALAPG                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23.3</p>
189	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	<p>홀 및 YTE                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23.3</p>

[0599]

	RDELTKNQVLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
190	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWVVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.3
191	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWVVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWVNYKTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	홀, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.3
192	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWVVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSVMHEALHNHY	노브 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4

[0600]

	TQKSLSLSPGK	
193	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</p> <p>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTP</p> <p>PVLDSGDGFFLYSKLTVSKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALA</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론 CH3C.35.23.4</p>
194	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</p> <p>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTP</p> <p>PVLDSGDGFFLYSKLTVSKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALAPG</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론 CH3C.35.23.4</p>
195	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTP</p> <p>PVLDSGDGFFLYSKLTVSKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHY</p> <p>TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 YTE</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론 CH3C.35.23.4</p>
196	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV	노브, LALA, 및 YTE

[0601]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFCVSMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
197	APEAAGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVSKEEWQGGFVFCVSMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK	노브, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
198	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTTP VLDSDGDGSFFLVSKLTVSKEEWQGGFVFCVSMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	홀 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
199	APEAAGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4

[0602]

	RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTWESNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
200	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTWESNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
201	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTWESNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
202	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTWESNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYT	홀, LALA, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4

[0603]

	QKSLSLSPGK	
203	APEAAGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23.4
204	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17.2
205	APEAAGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEEWQQGFVFSVSMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	노브 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17.2
206	APEAAGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE	노브 및 LALAPG 돌연변이를 갖는

[0604]

	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	클론  CH3C.35.21.17.2
207	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	노브 및 YTE  돌연변이를 갖는  클론  CH3C.35.21.17.2
208	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	노브, LALA, 및 YTE  돌연변이를 갖는  클론  CH3C.35.21.17.2
209	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS	노브, LALAPG, 및  YTE 돌연변이를  갖는 클론

[0605]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	CH3C.35.21.17.2
210	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP VLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17.2
211	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP VLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17.2
212	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP VLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSCVMHEALHNHYT	홀 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.21.17.2

[0606]

	QKSLSLSPGK	
213	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP</p> <p>VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>홀 및 YTE</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.2</p>
214	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP</p> <p>VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>홀, LALA, 및 YTE</p> <p>돌연변이를 갖는</p> <p>클론</p> <p>CH3C.35.21.17.2</p>
215	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV</p> <p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</p> <p>WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p> <p>RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTPP</p> <p>VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFSVMHEALHNHYT</p> <p>QKSLSLSPGK</p>	<p>홀, LALAPG, 및</p> <p>YTE 돌연변이를</p> <p>갖는 클론</p> <p>CH3C.35.21.17.2</p>
216	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV	노브 돌연변이를

[0607]

	<p>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP                  PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHY                  TQKSLSLSPGK</p>	<p>갖는 클론                  CH3C.35.23</p>
217	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP                  PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHY                  TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALA                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23</p>
218	<p>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE                  VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS                  RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP                  PVLDSGDGFFLYSKLVTKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHY                  TQKSLSLSPGK</p>	<p>노브 및 LALAPG                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23</p>
219	<p>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV                  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD                  WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS</p>	<p>노브 및 YTE                  돌연변이를 갖는                  클론 CH3C.35.23</p>

[0608]

	RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCVMHEALHNHY TQKSLSPGK	
220	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCVMHEALHNHY TQKSLSPGK	노브, LALA, 및 YTE  돌연변이를 갖는  클론 CH3C.35.23
221	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFCVMHEALHNHY TQKSLSPGK	노브, LALAPG, 및  YTE 돌연변이를  갖는 클론  CH3C.35.23
222	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTP VLSDGSFFLVSKLTVTKEEWQOGFVFCVMHEALHNHYT	홀 돌연변이를  갖는 클론  CH3C.35.23

[0609]

	QKSLSLSPGK	
223	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALA 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23
224	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 LALAPG 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23
225	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	홀 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23
226	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV	홀, LALA, 및 YTE

[0610]

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23
227	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTPP VLDSGDGSFFLVSKLTVTKKEWQQGFVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	흡, LALAPG, 및 YTE 돌연변이를 갖는 클론 CH3C.35.23
228	DKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGT EWASYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	인간 IgG1 힌지 서열의 일부와 함께, 노브 및 LALA 돌연변이를 갖는, 클론 CH3C.35.21.17.2
229	DKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR	인간 IgG1 힌지 서열의 일부와 함께, 노브 및 LALA

[0611]

	EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGT EWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKKEWQQGFVFCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	돌연변이를 갖는, 클론 CH3C.35.23.2
230	SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCGY DKLVRSPNID QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE KLFYLDPDF SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCVVP SFHVELCREG KNLLKHFRR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP	IDS 서열
231	<u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCGY DKLVRSPNID</u> <u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u> <u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u>	밑줄친 IDS 서열, 및 흡 및 LALA 돌연변이를 갖는,

[0612]

	<p><u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD</u></p> <p><u>GELHANLLCP VDVLDPVEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u></p> <p><u>ASPFLLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u></p> <p><u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY</u></p> <p><u>GPIPVDQQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u></p> <p><u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u></p> <p><u>RTASLPEAGE KLFPLYDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u></p> <p><u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVPV SFHVELCREG KNLLKHFRFR</u></p> <p><u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u></p> <p><u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u></p> <p><u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u></p> <p><u>DKHTCPCPC APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT</u></p> <p><u>CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK</u></p> <p><u>PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK</u></p> <p><u>CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK</u></p> <p><u>NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN</u></p> <p><u>YKTPPVLDSD DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</u></p> <p><u>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</u></p>	<p>IDS-Fc 융합 폴리펩티드</p>
<p>232</p>	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCGY DKLVRSFNID</u></p> <p><u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u></p>	<p>밀줄친 IDS 서열, 및 홀 돌연변이를</p>

[0613]

	<p><u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u></p> <p><u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD</u></p> <p><u>GELHANLLCP VDVLDPVEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u></p> <p><u>ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u></p> <p><u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VQALNISVPY</u></p> <p><u>GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u></p> <p><u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u></p> <p><u>RTASLPEAGE KLFPLYDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u></p> <p><u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVVP SFHVLCREG KNLLKHFRFR</u></p> <p><u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u></p> <p><u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u></p> <p><u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u></p> <p><u>DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT</u></p> <p><u>CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK</u></p> <p><u>PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK</u></p> <p><u>CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK</u></p> <p><u>NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN</u></p> <p><u>YKTTTPVLDS DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</u></p> <p><u>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</u></p>	<p>갖는, IDS-Fc 융합</p> <p>폴리펩티드</p>
<p>233</p>	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSFNID</u></p>	<p>밑줄친 IDS 서열,</p>

[0614]

<p><u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTRLYDF</u>  <u>NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE NGYVTMSVGK</u>  <u>VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD</u>  <u>GELHANLLCP VDVLDPVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS</u>  <u>ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV</u>  <u>PDGLPPVAYN PWMDIRQRED VOALNISVPY</u>  <u>GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN</u>  <u>STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG</u>  <u>RTASLPEAGE KLFYLDPPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS</u>  <u>LFPTLAGLAG LQVPPRCVVP SFHVELCREG KNLLKHFRFR</u>  <u>DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI</u>  <u>KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u>  <u>DSDPLODHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u>  DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT  CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK  CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPOVYT LPPSRDELTK  NOVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG  NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	<p>및 노브  돌연변이를 갖는,  IDS-Fc 융합  폴리펩티드</p>
---	--

[0615]

<p>234</p>	<p>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID                  QLASHSLLFQ NAFAQQAV<u>fg</u>A PSRVSFLTGR                  RPDTRRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE                  NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF                  PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT                  LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP                  KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED                  VQALNISVPY GPIPVDVFORK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL                  SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEGHEW                  AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE KLPYLDPFD                  SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG                  LQVPPRCVP SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG                  NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI                  DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV                  DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP</p>	<p>IDS 서열                   (포르밀글리신                   잔기 "fg"                   이중밀줄로                   표시됨)</p>
<p>235</p>	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID</u>  <u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVfgA PSRVSFLTGR</u>  <u>RPDTRRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE</u>  <u>NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF</u>                  PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT</p>	<p>밀줄표시된(포르밀                   글리신 잔기 "fg"                   이중밀줄로                   표시됨) IDS 서열,                   및 홀 및 LALA</p>

[0616]

	<p><u>LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP</u></p> <p><u>KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED</u></p> <p><u>VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL</u></p> <p><u>SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEHGEW</u></p> <p><u>AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE KLFYLDPDFD</u></p> <p><u>SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG</u></p> <p><u>LQVPPRCVPV SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG</u></p> <p><u>NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI</u></p> <p><u>DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u></p> <p><u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u></p> <p><u>DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT</u></p> <p><u>CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK</u></p> <p><u>PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK</u></p> <p><u>CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPOVYT LPPSRDELTK</u></p> <p><u>NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN</u></p> <p><u>YKTTTPVLDS DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</u></p> <p><u>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</u></p>	<p>돌연변이를 갖는, IDS-Fc 융합 폴리펩티드</p>
236	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCGY DKLVRSPNID</u></p> <p><u>QLASHSLLFO NAFAQQAVfgA PSRVSFLTGR</u></p> <p><u>RPDTTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIQYFKE</u></p>	<p>말줄표시된(포르밀 글리신 잔기 "fg" 이중말줄로</p>

[0617]

	<p><u>NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF</u></p> <p><u>PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT</u></p> <p><u>LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP</u></p> <p><u>KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED</u></p> <p><u>VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL</u></p> <p><u>SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEHGEW</u></p> <p><u>AKYSNFDVAT HVPLIFVYPG RTASLPEAGE KLPYLDPFD</u></p> <p><u>SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG</u></p> <p><u>LQVPPRCVP SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG</u></p> <p><u>NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI</u></p> <p><u>DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u></p> <p><u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u></p> <p><u>DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLPPKPKDT LMISRTPEVT</u></p> <p><u>CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK</u></p> <p><u>PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK</u></p> <p><u>CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPOVYT LPPSRDELTK</u></p> <p><u>NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN</u></p> <p><u>YKTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQG</u></p> <p><u>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</u></p>	<p>표시됨) IDS 서열, 및 홈 돌연변이를 갖는, IDS-Fc 용합 폴리펩티드</p>
237	<p><u>SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID</u></p>	<p>말줄표시된(포르말</p>

[0618]

<p><u>QLASHSLLFQ NAFAQQAVfGA PSRVSFLTGR</u>  <u>RPDTRRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE</u>  <u>NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSE</u>  <u>PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD GELHANLLCP VDVLDPVPEGT</u>  <u>LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY HKPHIPFRYP</u>  <u>KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED</u>  <u>VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL</u>  <u>SALDDLQLAN STIIAFTSDH GWALGEHGEW</u>  <u>AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE KLPYLDPFDP</u>  <u>SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG</u>  <u>LQVPPRCVP SFHVLCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG</u>  <u>NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW NSDKPSLKI KIMGYSIRTI</u>  <u>DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV</u>  <u>DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMPGGGGS</u>  DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT  CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK  CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK  NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG</p>	<p>글리신 잔기 "fG"  이중 말줄로  표시됨) IDS 서열,  및 노브  돌연변이를 갖는,  IDS-Fc 용합  폴리펩티드</p>
--	---

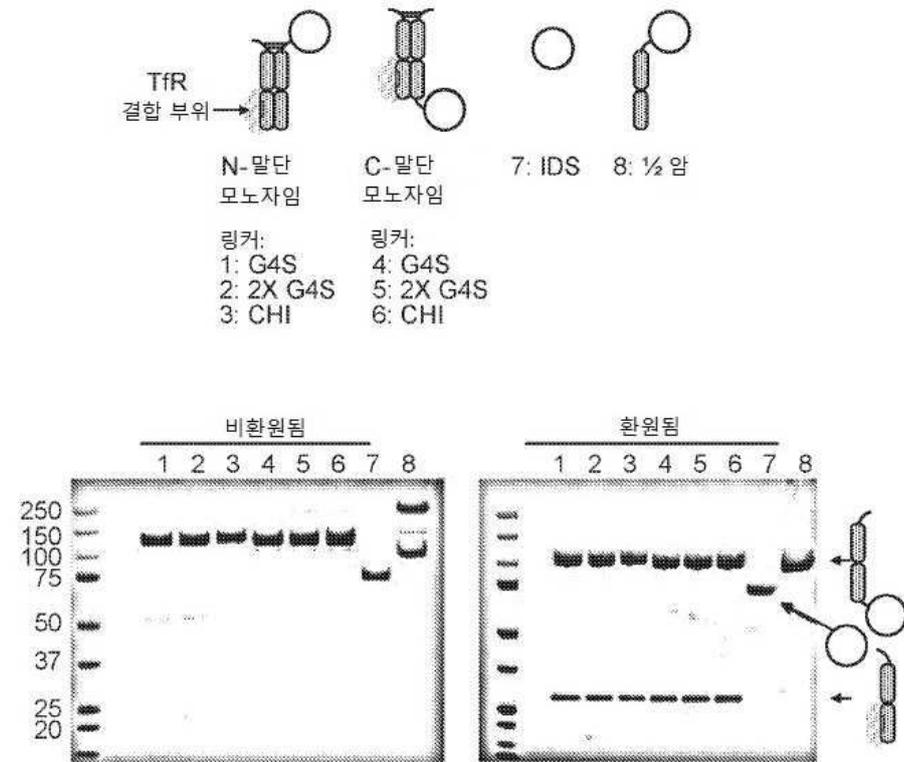
[0619]

	<p>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	
<p>238</p>	<p>NSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFG  TKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIY  MDQTKFPIVNAELSFHGAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPP  SRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCR  MVTSESKNVKLTVS</p>	<p>인간 TfR 정점  도메인</p>
<p>239</p>	<p>GGGGS</p>	<p>글리신-풍부 링커</p>
<p>240</p>	<p>GGGGSGGGGS</p>	<p>글리신-풍부 링커</p>
<p>241</p>	<p>HHHHHH</p>	<p>핵사히스티딘 태그</p>
<p>242</p>	<p>YxTEWSS</p>	<p>라이브러리 모티프</p>

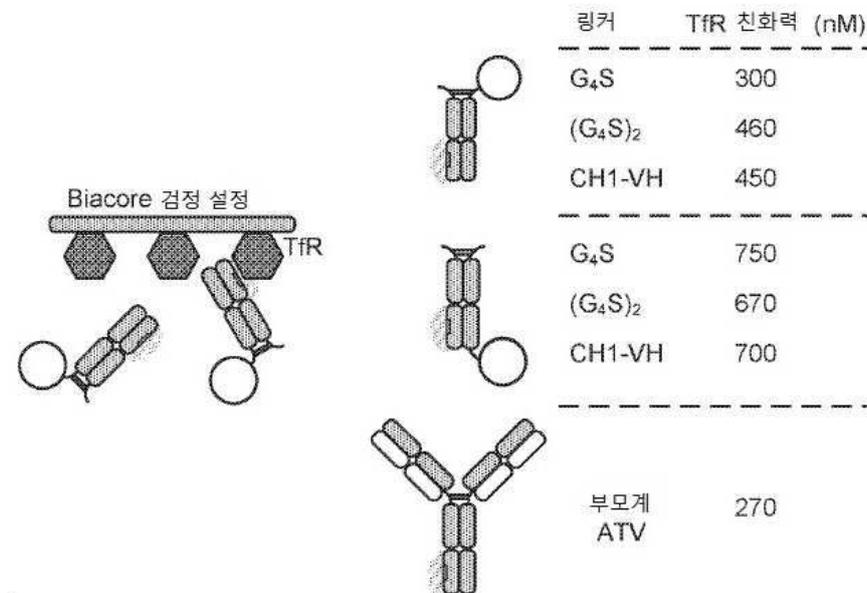
[0620]

도면

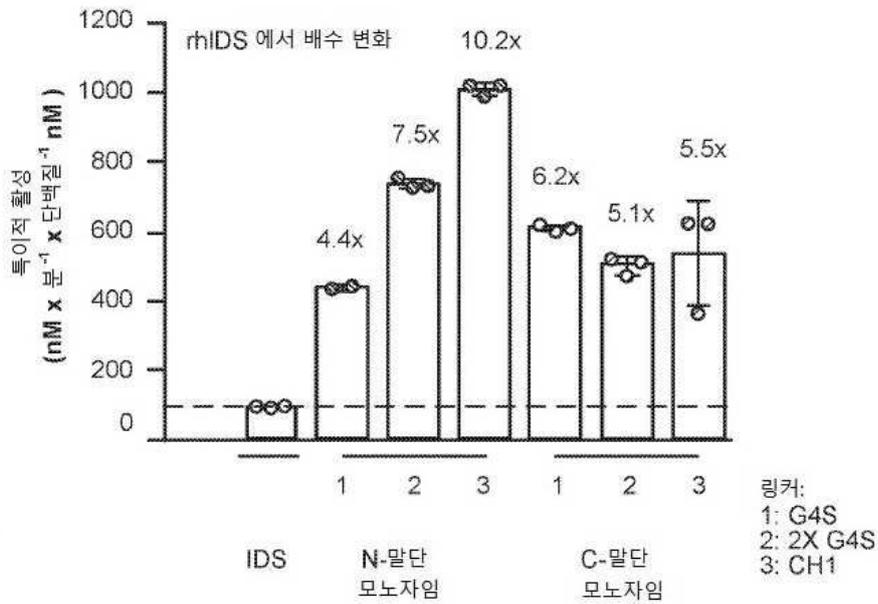
도면1



도면2

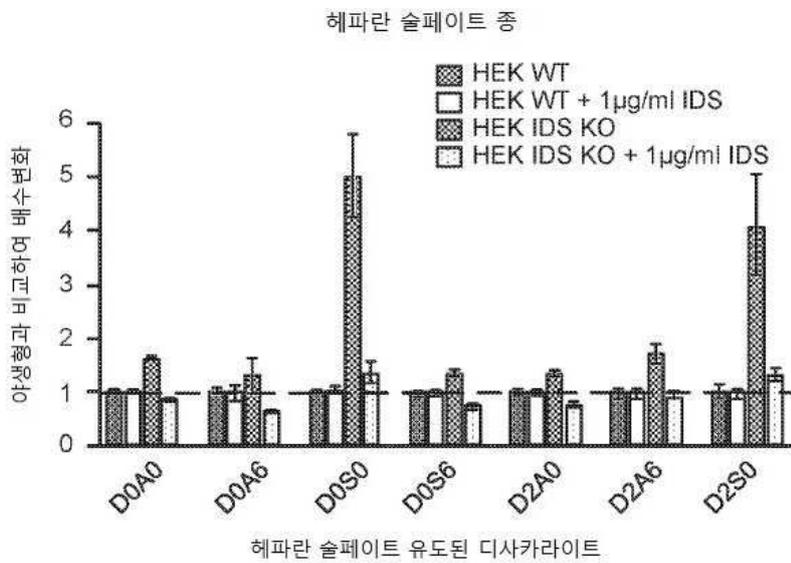


도면3



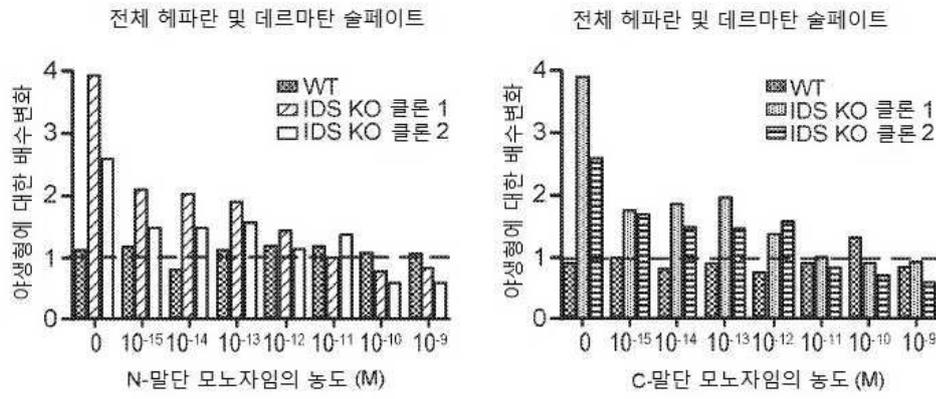
기술적 레플리케이트 n = 3, 데이터 = 평균 ± SD

도면4

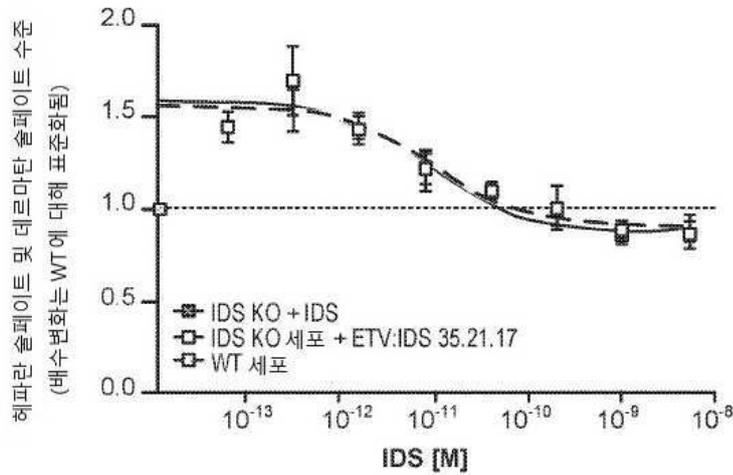


데이터는 3개의 IDS KO 세포 계통에서 평균과 s.e.m.으로 나타냄

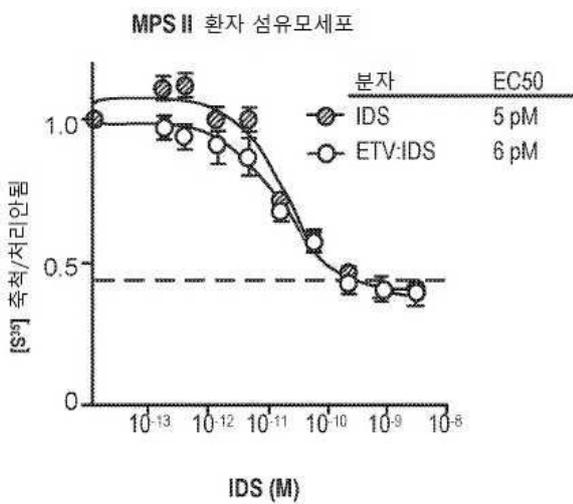
도면5a



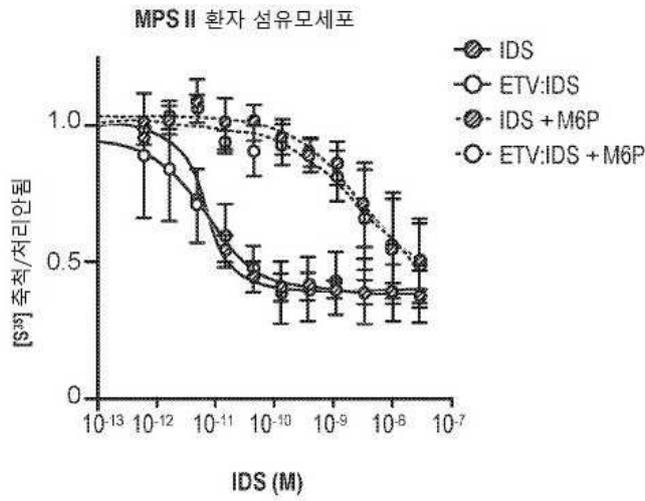
도면5b



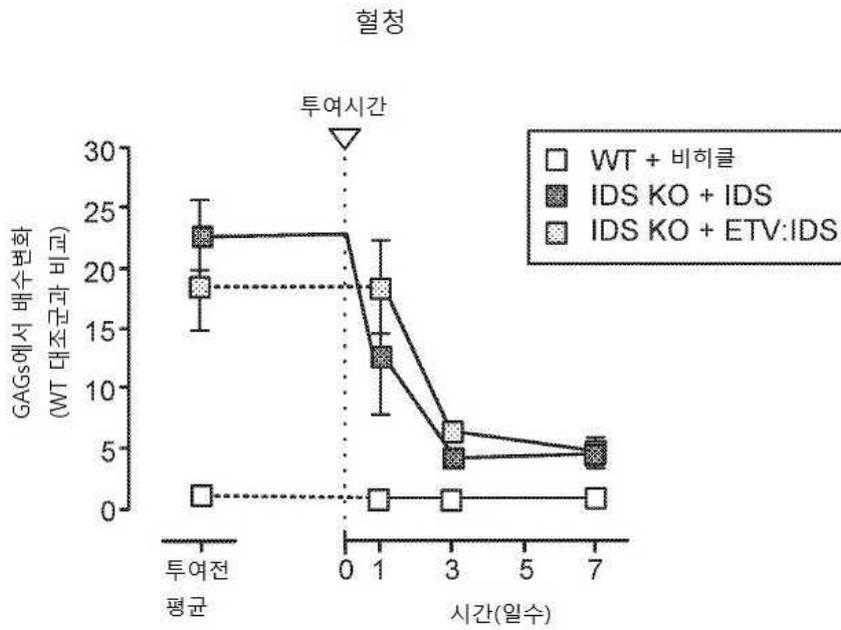
도면5c



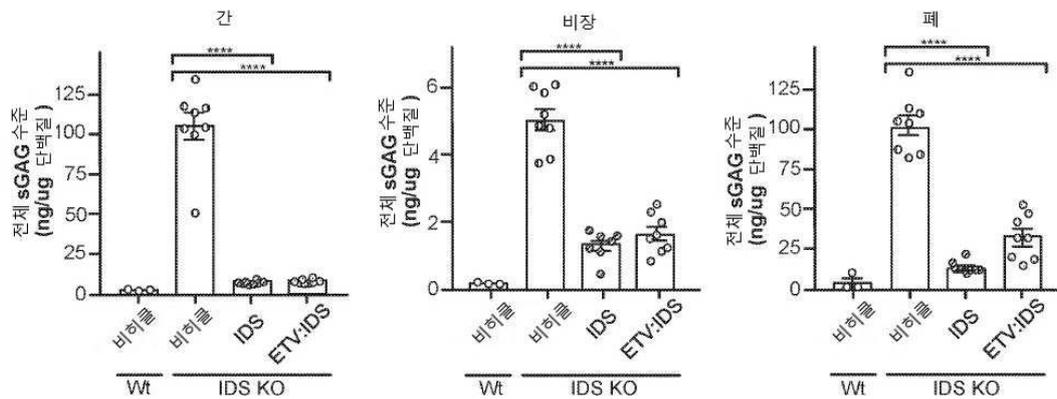
도면5d



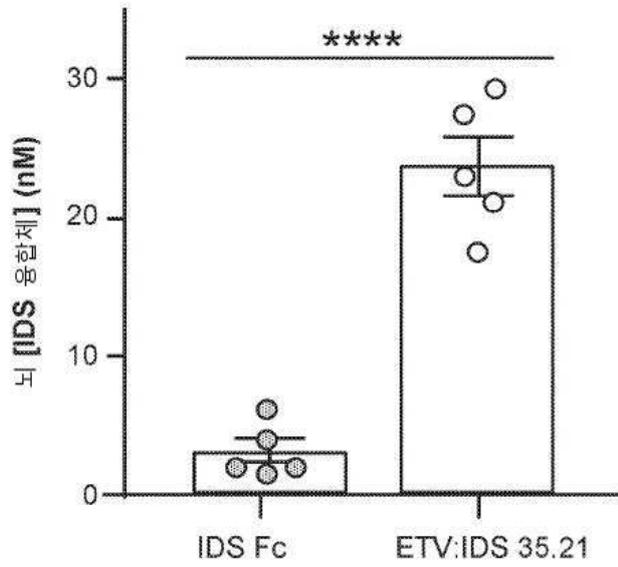
도면6



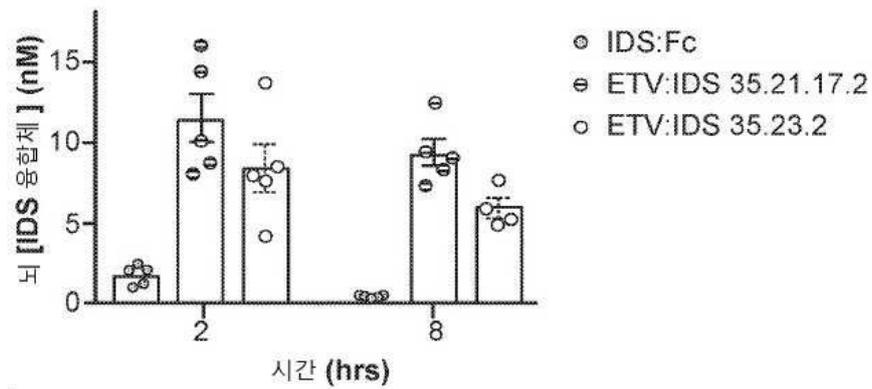
도면7



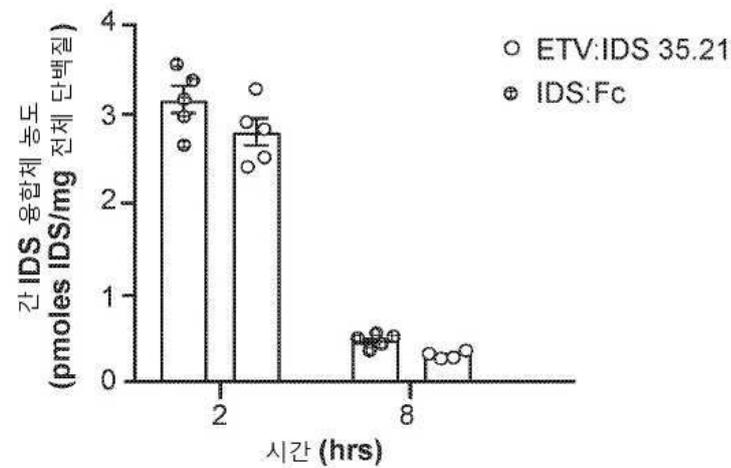
도면8



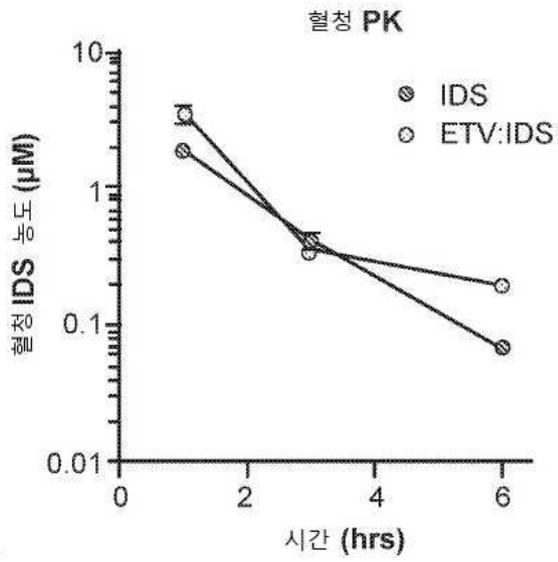
도면9a



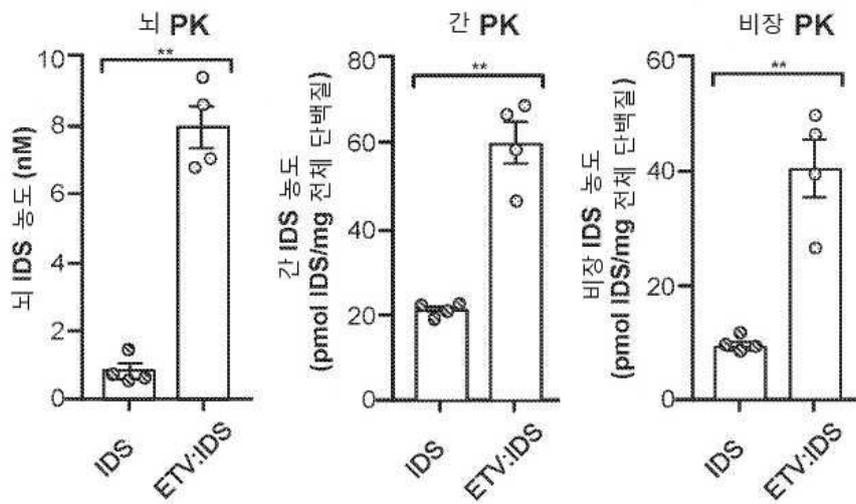
도면9b



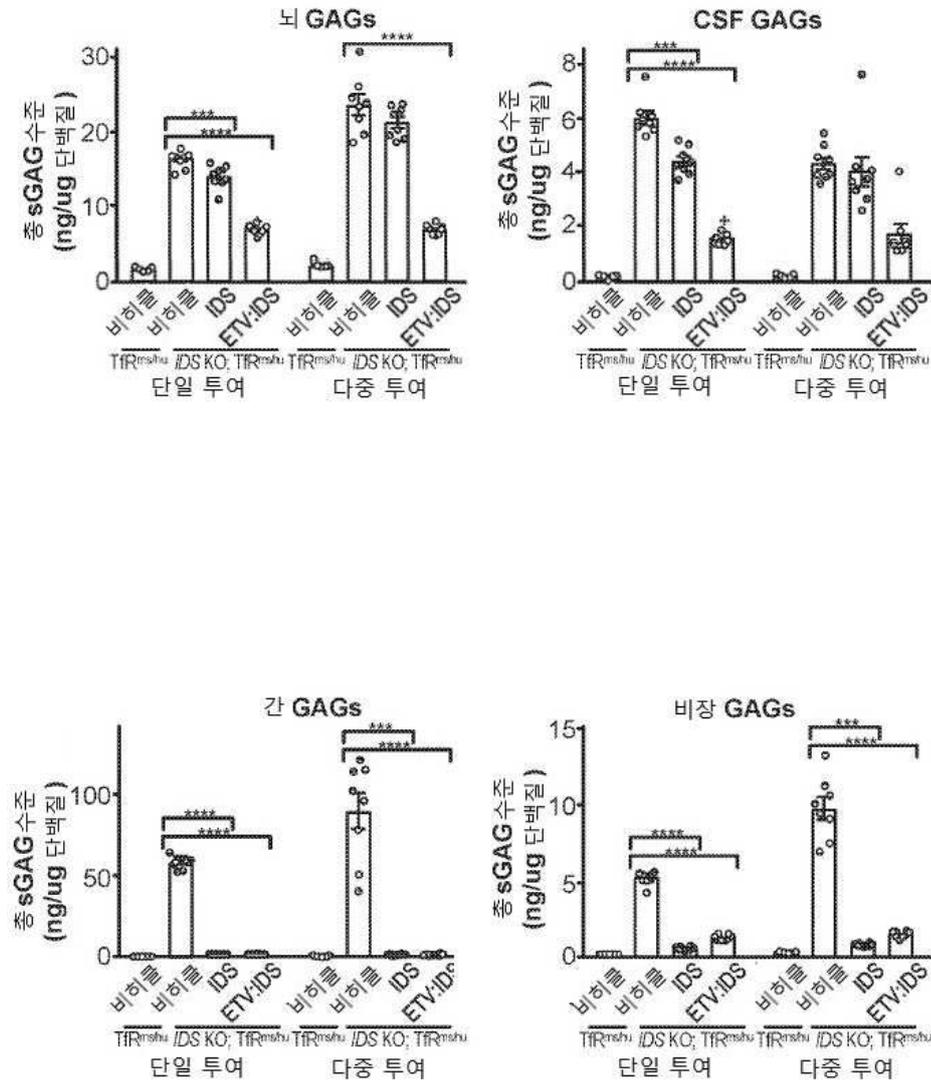
도면10a



도면10b

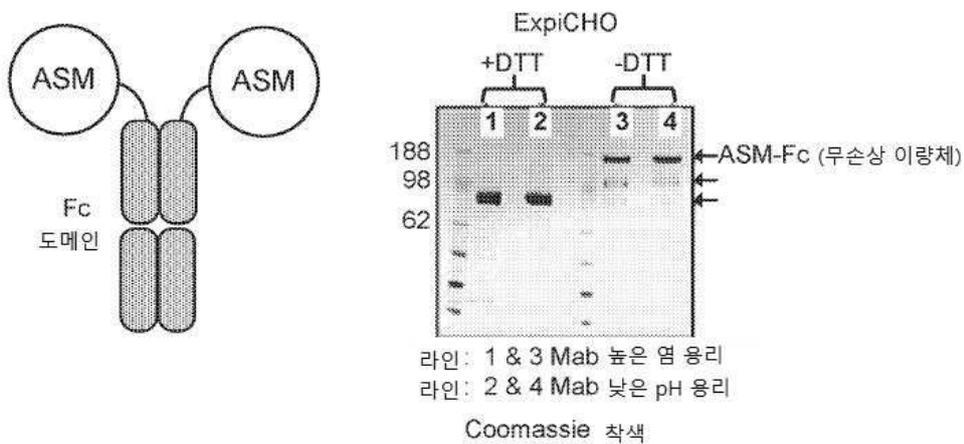


도면10c

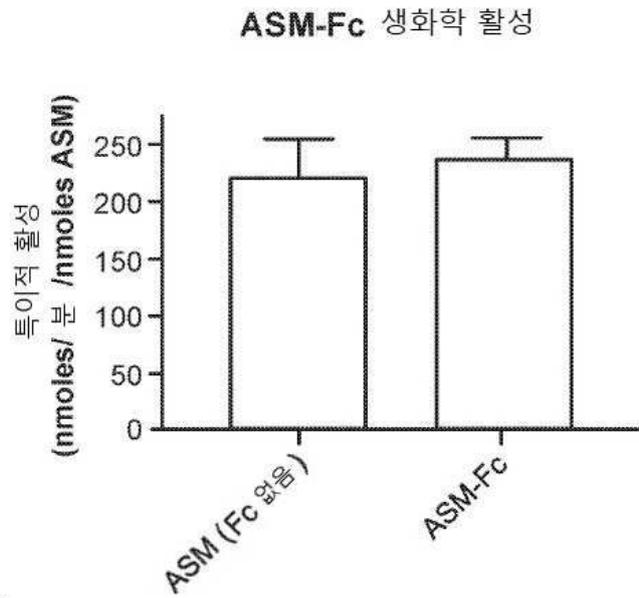


도면11

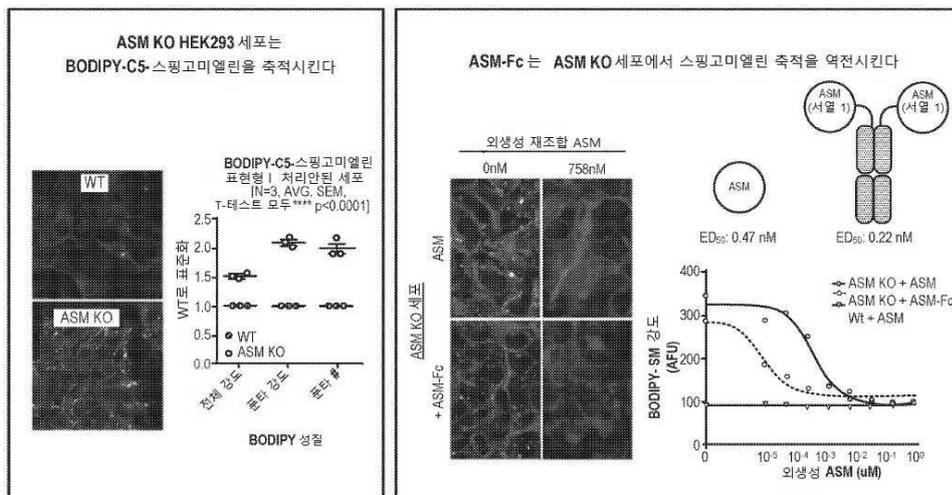
단백질 A 정제후 ASM-Fc 상청액



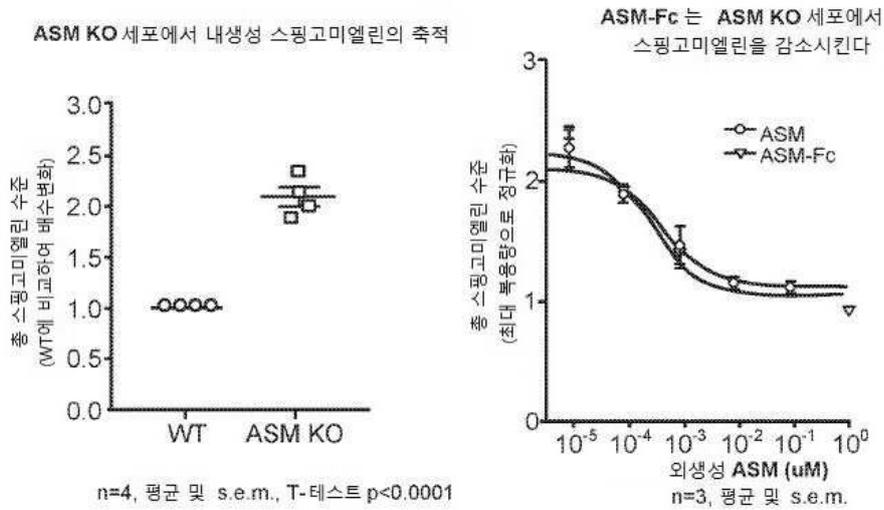
도면12



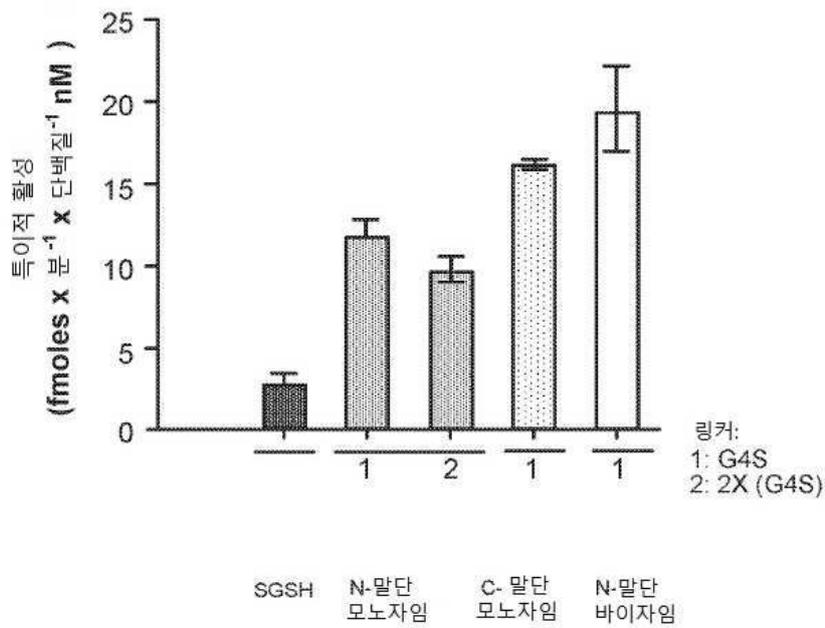
도면13



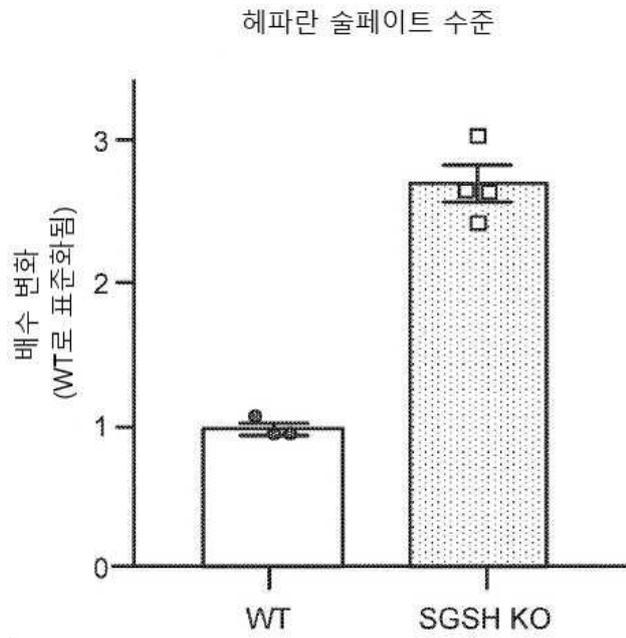
도면14



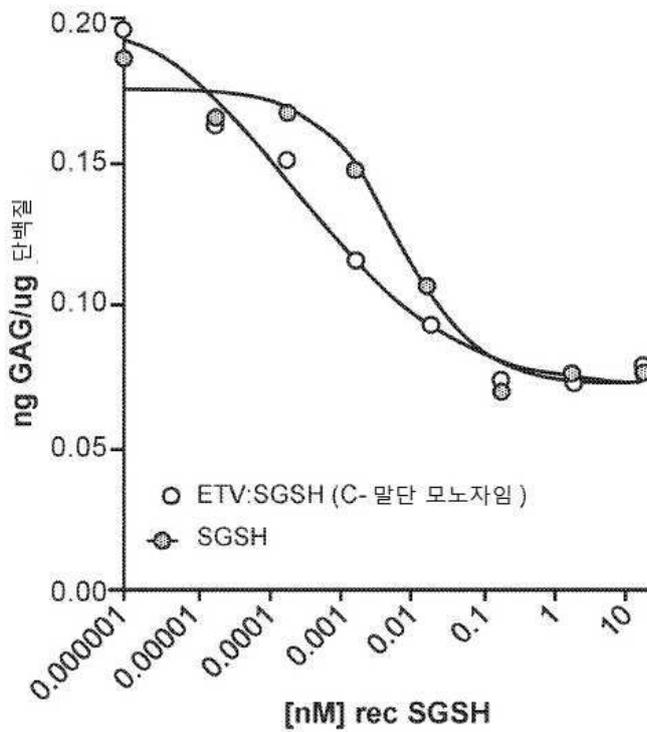
도면15



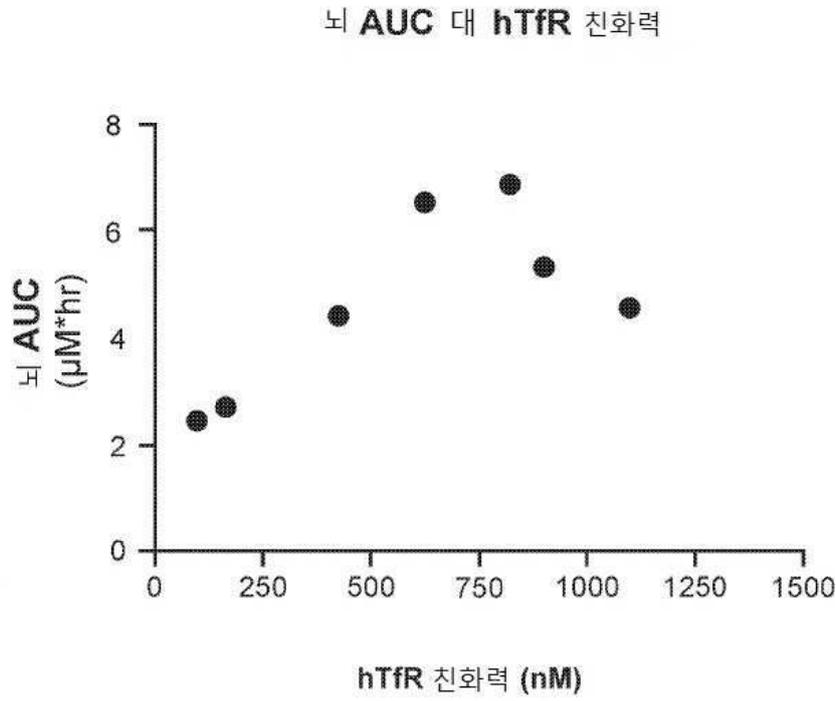
도면16



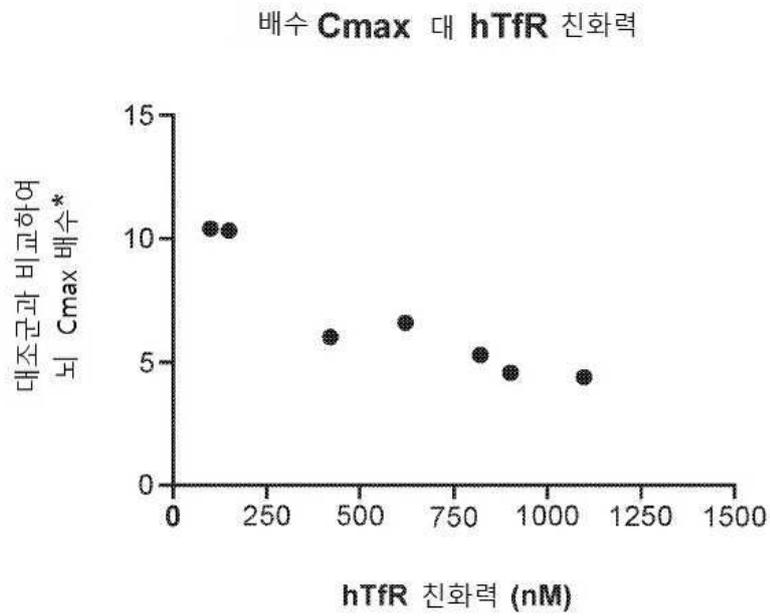
도면17



도면18

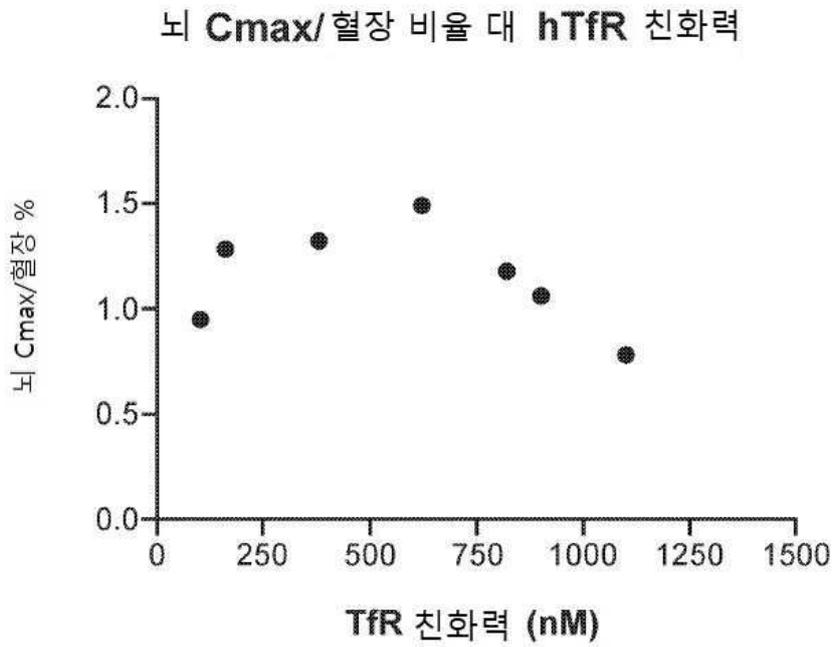


도면19

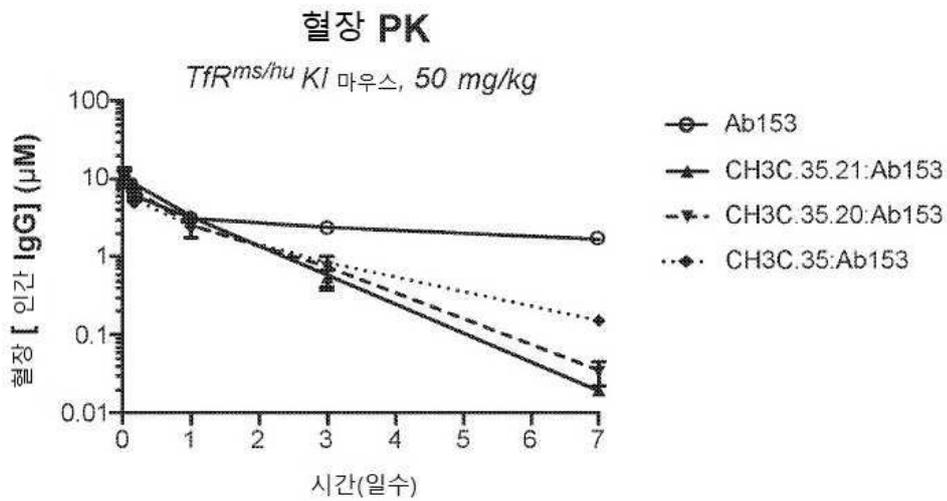


\* 동일 연구 안에 항-BACE1 Cmax에 대한 배수

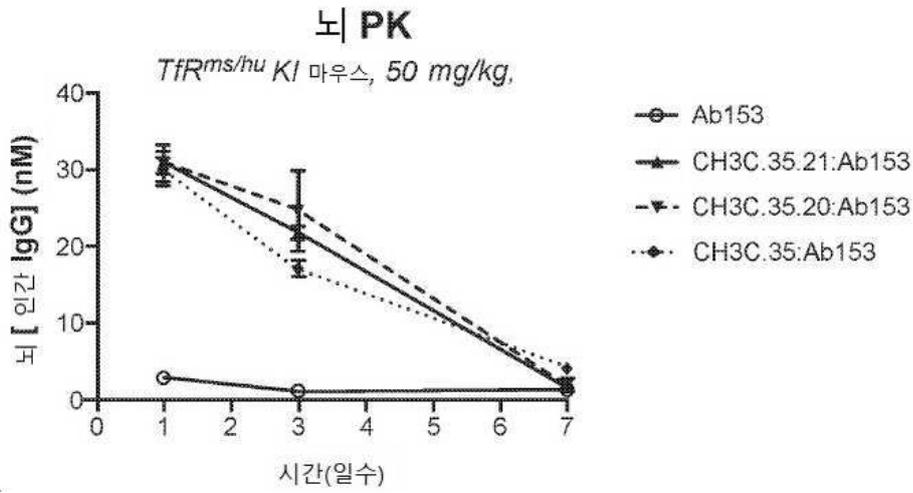
도면20



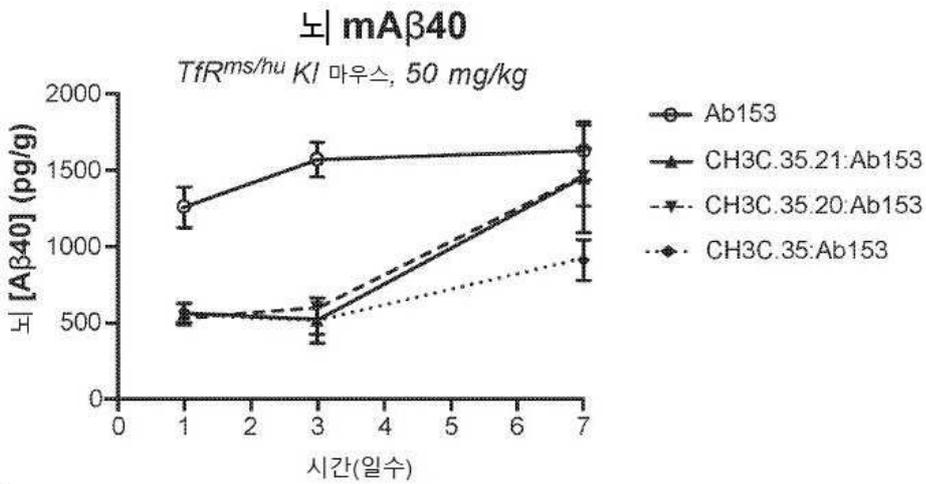
도면21a



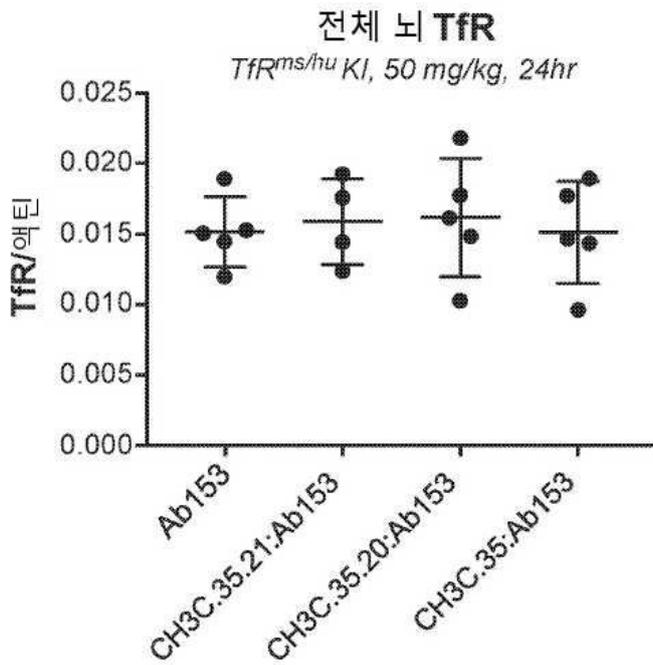
도면21b



도면21c



도면21d



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> DENALI THERAPEUTICS INC.

<120> FUSION PROTEINS COMPRISING ENZYME REPLACEMENT THERAPY ENZYMES

<130> 102342-000350PC-1103949

<140><141><150> 62/721,396

<151> 2018-08-22

<150> 62/678,183

<151> 2018-05-30

<150> 62/626,365

<151> 2018-02-05

<150> 62/583,276

<151> 2017-11-08

<150> 62/566,898

<151> 2017-10-02

<160> 242

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                    215

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
                   100                    105                    110

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
                   20                    25                    30  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
                   35                    40                    45  
                   50                    55                    60  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65                         70                         75                         80  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                               85                         90                         95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   100                         105

<210> 4

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"

<400> 4

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                         5                         10                         15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                               20                         25                         30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                               35                         40                         45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                         55                         60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                         70                         75                         80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                               85                         90                         95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                         105                         110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                         120                         125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                         135                         140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val Trp Val Gly

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ala Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                    215

<210> 5

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 5

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                          120                          125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130                          135                          140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Val Trp Ser His  
 145                          150                          155                          160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                 165                          170                          175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Tyr Val  
                                 180                          185                          190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                 195                          200                          205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                 210                          215

<210> 6  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                 polypeptide"  
 <400> 6

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                          5                          10                          15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                 20                          25                          30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                 35                          40                          45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                 50                          55                          60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                          70                          75                          80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Gln  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Ser Asp Trp Gln Gln Gly His Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 7

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 7

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Val Gly Thr Pro Trp Ala Leu  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Leu Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 8

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 8

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Val Trp Ser Lys  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 9  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 10

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val Trp Val Gly

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                                  200                                  205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                                  215

<210> 11

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 11

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                                  5                                  10                                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                                  25                                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                                  40                                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                                  55                                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                                  70                                  75                                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                                  90                                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                                  105                                  110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                                  120                                  125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                                  135                                  140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Met Gly His Val Trp Val Gly

145                                  150                                  155                                  160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                  170                  175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                   180                  185                  190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                  200                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           210                  215  
 <210> 12  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400> 12  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                  40                  45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
           50                  55                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                  90                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                  105                  110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                  120                  125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val Trp Val Phe  
 145 150 155 160

Ser Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 13  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400>  
 13  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 14

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 14

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 15

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 15

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

```

                20                 25                 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    35                         40                         45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                         55                         60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    65                         70                         75                         80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                 90                 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    100                        105                        110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
    115                        120                        125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                        135                        140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Gly
    145                        150                        155                        160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Trp Val
                180                 185                 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
                195                 200                 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                        215
<210> 16
<211> 217
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

polypeptide"

<400> 16

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Ala

145                    150                    155                    160

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

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 17

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

17  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                   5                   10                   15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                   25                   30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                   40                   45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                   55                   60  
  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                   70                   75                   80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                   90                   95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                   105                   110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                   120                   125  
  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                   135                   140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Pro Val Trp Val His  
145                   150                   155                   160  
Thr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                   170                   175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                  180                   185                   190  
  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 18  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 18  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 19

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 19

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asn  
 145 150 155 160

Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 20

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 20

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

```

          100             105             110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
          115             120             125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
          130             135             140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asn
          145             150             155             160
Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
          165             170             175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val
          180             185             190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
          195             200             205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          210             215
<210> 21
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
          polypeptide"
<400>
          21
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
          1             5             10             15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
          20             25             30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
          35             40             45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
          50             55             60

```

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                    70                                    75                                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
     85                                    90                                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
     100                                    105                                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
     115                                    120                                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
     130                                    135                                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145                                    150                                    155                                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
     165                                    170                                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
     180                                    185                                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
     195                                    200                                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     210                                    215

<210> 22  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     polypeptide"  
 <400> 22

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
     20                                    25                                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 23

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 23

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Tyr Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 24  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
145                    150                    155                    160

Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                                  215

<210> 25

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

25

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                                  10                                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                 20                                  25                                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                 35                                  40                                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                 50                                  55                                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                 85                                  90                                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                 100                                  105                                  110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                 115                                  120                                  125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                 130                                  135                                  140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145                                  150                                  155                                  160

Tyr Phe Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                 165                                  170                                  175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 26  
<211> 217  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"  
<400> 26

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr His Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                                  180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 27

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"

<400> 27

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 28

<211> 217

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 28

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145 150 155 160

Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 29

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

29

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val  
 145 150 155 160

Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 30

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215  
 <210> 31  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 31

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asn  
 145                    150                    155                    160

Gln Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 32  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 32  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Val Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 33  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400>  
 33  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                    185                    190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                    215  
 <210> 34  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"  
 <400> 34  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 35  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 35  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 36

<211> 217

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 36

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 37

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

37

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                                  25                                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                                  40                                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                                  55                                  60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                                  90                                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                                  105                                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                                  120                                  125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                                  135                                  140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                                  170                                  175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                                  185                                  190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                                  200                                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                                  215  
 <210> 38  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 38

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 39

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 39

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

```

195          200          205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210          215
<210> 40
<211> 217
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<400> 40
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1          5          10          15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
      20          25          30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
      35          40          45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
      50          55          60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65          70          75          80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
      85          90          95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
      100          105          110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
      115          120          125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
      130          135          140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145          150          155          160
Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

```

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 41

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

41

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 42

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 42

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 43

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 43

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                            70                            75                            80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                            90                            95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                            105                            110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                  115                            120                            125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                  130                            135                            140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                            150                            155                            160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                            170                            175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                            185                            190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                            200                            205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                            215

<210> 44  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"  
 <400> 44  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                            5                            10                            15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                            25                            30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 45

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

45

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 46

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 46

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
145                    150                    155                    160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 47

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 47

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20

25

30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35

40

45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65

70

75

80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100

105

110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130

135

140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145

150

155

160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165

170

175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                  185                  190  
 Phe Ser Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                  200                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                  215  
 <210> 48  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"  
 <400> 48  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                  40                  45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                  55                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                  90                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                  105                  110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                  120                  125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                  135                  140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                      150                      155                      160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                      185                      190

Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 49

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

49

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Thr Cys Gly Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 50

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 50

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                      120                      125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                      135                      140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                      150                      155                      160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                      170                      175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180                      185                      190

Phe Glu Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                      215

<210> 51

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 51

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                                  40                                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
           50                                  55                                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                   85                                  90                                  95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                                  105                                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
           115                                  120                                  125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
           130                                  135                                  140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                                  150                                  155                                  160  
  
 Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                                  170                                  175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
           180                                  185                                  190  
 Phe Lys Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
           195                                  200                                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           210                                  215  
 <210> 52  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400> 52

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Pro Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Lys Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 53  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

53  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                   5                   10                   15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                   25                   30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                   40                   45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                   55                   60  
  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                   70                   75                   80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                   90                   95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                   105                   110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                   120                   125  
  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                   135                   140  
Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
145                   150                   155                   160  
Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                   170                   175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                   185                   190  
  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                   200                   205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 54

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 54

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 55

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 55

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

```

145            150            155            160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
           165                170                175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
           180                185                190

Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
           195                200                205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
           210                215

<210> 56
<211> 217
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400> 56

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1             5             10            15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
           20             25            30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
           35             40            45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
           50             55            60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65             70             75            80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
           85             90            95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
           100            105            110

```

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 57

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

57

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Thr Cys Gly Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 58

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 58

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 59

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 59

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 60

<211> 217

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 60

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                    215

<210> 61

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

61  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                   5                   10                   15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                   25                   30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                   40                   45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                   55                   60  
  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                   70                   75                   80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                   90                   95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                   105                   110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                   120                   125  
  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                   135                   140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
145                   150                   155                   160  
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                   170                   175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                   185                   190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                                  200                                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                                  215  
 <210> 62  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"  
 <400> 62  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                                  5                                  10                                  15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                                  25                                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                                  40                                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                                  55                                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                                  90                                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                                  105                                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                                  120                                  125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                                  135                                  140  
  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Ser  
 145                                  150                                  155                                  160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 63

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 63

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 64  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 64

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 65

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

65

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                                55                                60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65    70    75    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85    90    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100    105    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115    120    125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130    135    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Val Ser  
 145    150    155    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165    170    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180    185    190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195    200    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210    215  
  
 <210> 66  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
               polypeptide"  
 <400> 66  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1    5    10    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 67

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 67

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 68

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 68

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                                  200                                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210                                  215  
 <210> 69  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400>  
 69  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                 20                                  25                                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                 35                                  40                                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                 50                                  55                                  60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                 85                                  90                                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                 100                                  105                                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                 115                                  120                                  125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                 130                                  135                                  140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 70

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 70

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                                  135                                  140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145                                  150                                  155                                  160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                 165                                  170                                  175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                 180                                  185                                  190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                 195                                  200                                  205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                 210                                  215

<210> 71  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                 polypeptide"  
 <400> 71

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                                  5                                  10                                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                 20                                  25                                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                 35                                  40                                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                 50                                  55                                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                 85                                  90                                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Val Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 72

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 72

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                        70                        75                        80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                               85                        90                        95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                               100                        105                        110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                               115                        120                        125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                               130                        135                        140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                        150                        155                        160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                               165                        170                        175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                               180                        185                        190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                               195                        200                        205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                               210                        215

<210> 73  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                               polypeptide"  
 <400>

73  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                        5                        10                        15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                               20                        25                        30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 74

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 74

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 75

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 76

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 76

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                  185                  190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                  200                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                  215  
 <210> 77  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"  
 <400>  
   77  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                  40                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                  55                  60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                  90                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                  105                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                  120                  125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                  135                  140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                      185                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 78

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 78

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 79  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 79

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 80

<211> 217

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 80

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 81  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400>  
 81

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 82

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 83

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 83

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 84  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 84  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                    215

<210> 85

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400>

85

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                                      120                                      125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
       130                                      135                                      140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
       145                                      150                                      155                                      160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
     165                                      170                                      175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
     180                                      185                                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
     195                                      200                                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     210                                      215

<210> 86  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 86

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
       1                                      5                                      10                                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
     20                                      25                                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
     35                                      40                                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
     50                                      55                                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
       65                                      70                                      75                                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 87  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 87

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 88  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 88  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 89

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400>

89  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                   5                   10                   15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                   25                   30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                   40                   45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                   55                   60  
  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                   70                   75                   80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                   90                   95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                   105                   110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                   120                   125  
  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                   135                   140  
Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Val Ser  
145                   150                   155                   160  
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                   170                   175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                   185                   190  
  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                   200                   205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                  210                   215  
<210> 90

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                                  200                                  205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                                  215

<210> 91

<211> 550

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Pro Pro Pro Arg Thr Gly Arg Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Val

1                                  5                                  10                                  15

Leu Ser Ser Val Cys Val Ala Leu Gly Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser

20                                  25                                  30

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

35                                  40                                  45

Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile

50                                  55                                  60

Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln

65                                  70                                  75                                  80

Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg

85                                  90                                  95

Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His

100                                  105                                  110

Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr

115                                  120                                  125

Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn

130                                  135                                  140

His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro

145                                  150                                  155                                  160

Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly

165                                  170                                  175

Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro

180	185	190	
Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu			
195	200	205	
Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly			
210	215	220	
Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys			
225	230	235	240
Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro			
245	250	255	
Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln			
260	265	270	
Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile			
275	280	285	
Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val			
290	295	300	
Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp			
305	310	315	320
Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly			
325	330	335	
Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp			
340	345	350	
Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala			
355	360	365	
Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe			
370	375	380	
Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu			
385	390	395	400
Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu			
405	410	415	
Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys			
420	425	430	

Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu  
 435 440 445  
 Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser  
 450 455 460  
 Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp  
 485 490 495  
  
 Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala  
 500 505 510  
 Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp  
 515 520 525  
 Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu  
 530 535 540  
 Phe Gln Leu Leu Met Pro  
 545 550  
 <210> 92  
 <211> 517  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 92  
  
 Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp  
 20 25 30  
 Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln  
 35 40 45  
 Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro  
 50 55 60  
  
 Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val

	85		90		95
Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His					
	100		105		110
Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser					
	115		120		125
Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu					
	130		135		140
Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu					
145		150		155	160
Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu					
	165		170		175
Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr					
	180		185		190
His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu					
	195		200		205
Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp					
	210		215		220
Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg					
225		230		235	240
Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro					
	245		250		255
Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser					
	260		265		270
Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu					
	275		280		285
Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp					
	290		295		300
Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val					
305		310		315	320
Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser					
	325		330		335

Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp  
                   340                          345                          350  
 Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val  
                   355                          360                          365  
 Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln  
                   370                          375                          380  
  
 Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg  
 385                          390                          395                          400  
 Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu  
                   405                          410                          415  
 Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln  
                   420                          425                          430  
 Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser  
                   435                          440                          445  
  
 Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr  
                   450                          455                          460  
 Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn  
 465                          470                          475                          480  
 Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro  
                   485                          490                          495  
 Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe  
                   500                          505                          510  
  
 Gln Leu Leu Met Pro  
                   515  
 <210> 93  
 <211> 536  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 93  
 Met Glu Phe Ser Ser Pro Ser Arg Glu Glu Cys Pro Lys Pro Leu Ser  
 1                  5                          10                          15  
 Arg Val Ser Ile Met Ala Gly Ser Leu Thr Gly Leu Leu Leu Leu Gln

20                          25                          30  
 Ala Val Ser Trp Ala Ser Gly Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe  
 35                          40                          45  
 Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser  
  
 50                          55                          60  
 Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu  
 65                          70                          75                          80  
 Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln  
 85                          90                          95  
 Ala Asn His Thr Gly Thr Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln  
 100                          105                          110  
 Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala  
  
 115                          120                          125  
 Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu  
 130                          135                          140  
 Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val  
 145                          150                          155                          160  
 Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp  
 165                          170                          175  
 Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp  
  
 180                          185                          190  
 Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln  
 195                          200                          205  
 Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu  
 210                          215                          220  
 Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro  
 225                          230                          235                          240  
 Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu  
  
 245                          250                          255  
 Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu  
 260                          265                          270

Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu  
 275 280 285  
 Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly  
 290 295 300  
 Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr  
 325 330 335  
 Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr  
 340 345 350  
 Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg  
 355 360 365  
 Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser  
 370 375 380  
 Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met  
 385 390 395 400  
 Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly  
 405 410 415  
 Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp  
 420 425 430  
 Val Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp  
 435 440 445  
 Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys  
 450 455 460  
 Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys  
 465 470 475 480  
 Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val  
 485 490 495  
 Val Val Val Leu Asn Arg Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys  
 500 505 510  
 Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile

515	520	525	
His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln			
530	535		
<210> 94			
<211> 497			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 94			
Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys			
1	5	10	15
Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro			
20	25	30	
Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg			
35	40	45	
Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly			
50	55	60	
Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly			
65	70	75	80
Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu			
85	90	95	
Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu			
100	105	110	
Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe			
115	120	125	
Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu			
130	135	140	
His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu			
145	150	155	160
Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala			
165	170	175	
Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn			
180	185	190	

Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr  
 195 200 205  
 Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys  
 210 215 220  
 Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu  
 225 230 235 240  
 Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln  
 245 250 255  
 Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr  
 260 265 270  
 His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu  
 275 280 285  
 Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr  
 290 295 300  
 Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu  
 325 330 335  
 Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val  
 340 345 350  
 Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile  
 355 360 365  
 Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala  
 370 375 380  
 Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met  
 405 410 415  
 Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln  
 420 425 430  
 Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala

435                                 440                                 445  
 Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser

450                                 455                                 460  
 Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu

465                                 470                                 475                                 480  
 Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg

485                                 490                                 495  
 Gln

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 1                                 5                                 10                                 15

<210> 96

<211> 760

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu

1                                 5                                 10                                 15  
 Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp

20                                 25                                 30  
 Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala

35                                 40                                 45  
 Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly

50                                 55                                 60  
 Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly

65                                 70                                 75                                 80  
 Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr

85 90 95  
 Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro  
 100 105 110  
 Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys  
 115 120 125  
 Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile  
 130 135 140  
 Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe  
 165 170 175  
 Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val  
 180 185 190  
 Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg  
 195 200 205  
 Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys  
 210 215 220  
 Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile  
 245 250 255  
 Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu  
 260 265 270  
 Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe  
 275 280 285  
 Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly  
 290 295 300  
 Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln  
 305 310 315 320  
 Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr  
 325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp  
                   340                          345                          350  
 Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser  
                   355                          360                          365  
 Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile  
                   370                          375                          380  
 Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp  
  
 385                          390                          395                          400  
 His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala  
                   405                          410                          415  
 Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met  
                   420                          425                          430  
 Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile  
                   435                          440                          445  
 Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr  
  
                   450                          455                          460  
 Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr  
 465                          470                          475                          480  
 Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val  
                   485                          490                          495  
 Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn  
                   500                          505                          510  
 Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp  
  
                   515                          520                          525  
 Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe  
                   530                          535                          540  
 Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp  
 545                          550                          555                          560  
 Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu  
                   565                          570                          575  
 Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu

580 585 590  
 Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn  
 595 600 605  
 Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp  
 610 615 620  
 Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln  
 625 630 635 640  
 Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu

645 650 655  
 Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys  
 660 665 670  
 Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro  
 675 680 685  
 Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser  
 690 695 700  
 Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys

705 710 715 720  
 Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala  
 725 730 735  
 Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp  
 740 745 750  
 Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe  
 755 760

<210> 97

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 97

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                          20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                          35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                          50                    55                    60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                          85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                          100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                          115                    120                    125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                          130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                          180                    185                    190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          210                    215  
 <210> 98  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 99  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 99  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160  
  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 100  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 100

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 101

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 101

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 102  
<211> 217  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"  
<400> 102

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 103  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 103

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 104

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 104

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 105

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 105

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                    215

<210> 106

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 107

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 107

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                           165                          170                          175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                           180                          185                          190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                           195                          200                          205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           210                          215  
 <210> 108  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400> 108  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                          10                          15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                          25                          30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                          40                          45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
           50                          55                          60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                          75                          80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                          90                          95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                          105                          110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
           115                          120                          125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 109

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 109

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 110  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 110

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 111

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 111

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

20	25	30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
	85	90
		95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
		160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
210	215	
<210> 112		
<211> 217		
<212> PRT		
<		
213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic		

polypeptide"

<400> 112

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 113

<211> 10

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1           5           10
<210> 114
<211>
525
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> VARIANT
<222> (59)..(59)
<223> /replace="Formylglycine"
<220><221> SITE
<222> (1)..(525)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 114
Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu
1           5           10           15
Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys
                20           25           30
Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu
                35           40           45
Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val
                50           55           60
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe
65           70           75           80
Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln
                85           90           95
Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe
                100          105          110

```

His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
 115 120 125  
 Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
 130 135 140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145 150 155 160  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
 165 170 175  
 Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro

```

          355                360                365
Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr
          370                375                380
Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro
385                390                395                400
Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His

          405                410                415
Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro
          420                425                430
Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro
          435                440                445
Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly
          450                455                460
Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe

465                470                475                480
Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu
          485                490                495
Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn
          500                505                510
Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
          515                520                525
<210> 115
<211> 757
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<220><221> VARIANT
<222> (59)..(59)
<223> /replace="Formylglycine"
<220><221> SITE

```

<222> (1)..(757)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 115

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
1                   5                   10                   15

Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys

20                   25                   30

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
35                   40                   45

Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val  
50                   55                   60

Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
65                   70                   75                   80

Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln

85                   90                   95

Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
100                   105                   110

His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
115                   120                   125

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
130                   135                   140

Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro

145                   150                   155                   160

Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
165                   170                   175

Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
180                   185                   190

Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
195                   200                   205

Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly

450                      455                      460  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
  
 465                      470                      475                      480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
                                  485                      490                      495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
                                  500                      505                      510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
                                  515                      520                      525  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
  
 530                      535                      540  
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545                      550                      555                      560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
                                  565                      570                      575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
                                  580                      585                      590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
  
 595                      600                      605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
                                  610                      615                      620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625                      630                      635                      640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                                  645                      650                      655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
  
 660                      665                      670  
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
                                  675                      680                      685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 690                      695                      700

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu  
 705 710 715 720

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

725 730 735

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

740 745 750

Leu Ser Pro Gly Lys

755

<210> 116

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 116

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp  
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 117

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (59)..(59)

<223> /replace="Formylglycine"

<220><221> SITE

<222> (1)..(757)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 117

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1 5 10 15

Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
 20 25 30  
 Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
 35 40 45  
 Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val  
 50 55 60  
  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln  
 85 90 95  
 Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
 100 105 110  
 His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
 115 120 125  
  
 Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
 130 135 140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145 150 155 160  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
 165 170 175  
 Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg

260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380  
  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445  
  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510

Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
 515 520 525  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 530 535 540  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 565 570 575  
  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 580 585 590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 595 600 605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 610 615 620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625 630 635 640  
  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 645 650 655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 660 665 670  
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 675 680 685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 690 695 700  
  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu  
 705 710 715 720  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 725 730 735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 740 745 750  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
 755

```

<210> 118
<211> 757
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><
221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<220><221> VARIANT
<222> (59)..(59)
<223> /replace="Formylglycine"
<220><221> SITE
<222> (1)..(757)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<400> 118
Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu
1           5           10           15
Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys
           20           25           30
Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu
           35           40           45
Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val
           50           55           60
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe
65           70           75           80
Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln
           85           90           95
Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe
           100          105          110
His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp
           115          120          125

```

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
 130 135 140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145 150 155 160  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
 165 170 175  
 Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr

370                                375                                380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385                                390                                395                                400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
  
    405                                410                                415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
    420                                425                                430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
    435                                440                                445  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
    450                                455                                460  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
  
 465                                470                                475                                480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
    485                                490                                495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
    500                                505                                510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
    515                                520                                525  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
  
 530                                535                                540  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545                                550                                555                                560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
    565                                570                                575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
    580                                585                                590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
  
    595                                600                                605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
    610                                615                                620

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625                      630                      635                      640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                                  645                      650                      655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
                                  660                      665                      670  
 Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
                                  675                      680                      685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
                                  690                      695                      700  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 705                      710                      715                      720  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
                                  725                      730                      735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
                                  740                      745                      750  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  755  
 <210> 119  
 <211> 502  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 119  
 Met Ser Cys Pro Val Pro Ala Cys Cys Ala Leu Leu Leu Val Leu Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Leu Cys Arg Ala Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp  
                                  20                      25                      30  
 Gly Gly Phe Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro  
                                  35                      40                      45  
 His Leu Asp Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe  
                                  50                      55                      60  
 Thr Ser Val Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly

65                            70                            75                            80  
 Leu Pro Gln His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His

                              85                            90                            95  
 His Phe Asn Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser

                              100                            105                            110  
 Gln Ala Gly Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro

                              115                            120                            125  
 Glu Thr Val Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser

                              130                            135                            140  
 Val Leu Gln Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg

                              145                            150                            155                            160  
 Lys Phe Leu Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala

                              165                            170                            175  
 Phe His Asp Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr

                              180                            185                            190  
 Phe Cys Glu Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro

                              195                            200                            205  
 Asp Trp Thr Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr

                              210                            215                            220  
 Phe Val Pro Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr

225                            230                            235                            240  
 Thr Thr Val Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu

                              245                            250                            255  
 Leu Arg Asp Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser

                              260                            265                            270  
 Asp Asn Gly Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro

                              275                            280                            285  
 Gly Thr Ala Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg

                              290                            295                            300  
 Trp Gly Gln Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro

305                            310                            315                            320

Thr Ile Leu Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe  
 325 330 335

Gly Ser Lys Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu  
 340 345 350

Glu Ala Glu Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His  
 355 360 365

Glu Val Thr Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe  
 370 375 380

Arg Leu Val His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln  
 385 390 395 400

Asp Phe Tyr Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr  
 405 410 415

Ala Gly Gln Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr  
 420 425 430

Arg Ala Arg Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr  
 435 440 445

Gln Asn Leu Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu  
 450 455 460

Arg Asp Gln Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val  
 465 470 475 480

Cys Ala Pro Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln  
 485 490 495

Pro Leu His Asn Glu Leu  
 500

<210> 120  
 <211> 482  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 120

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu  
 1 5 10 15

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala  
 20 25 30  
 Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser  
 35 40 45  
 Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His  
 50 55 60  
 Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val  
 85 90 95  
 Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr  
 100 105 110  
 Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val  
 115 120 125  
 Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln  
 130 135 140  
 Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro  
 145 150 155 160  
 His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys  
 165 170 175  
 Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro  
 180 185 190  
 Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn  
 195 200 205  
 Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly  
 210 215 220  
 Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile  
 245 250 255  
 Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu

260 265 270  
 Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val

275 280 285  
 Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp

290 295 300  
 Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr

305 310 315 320  
 Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro

325 330 335  
 Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met

340 345 350  
 Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His

355 360 365  
 Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val

370 375 380  
 Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro

385 390 395 400  
 Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp

405 410 415  
 Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala

420 425 430  
 Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu

435 440 445  
 Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp

450 455 460  
 Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn

465 470 475 480  
 Glu Leu

<210> 121

<211> 629

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Met Pro Arg Tyr Gly Ala Ser Leu Arg Gln Ser Cys Pro Arg Ser Gly

1                    5                    10                    15

Arg Glu Gln Gly Gln Asp Gly Thr Ala Gly Ala Pro Gly Leu Leu Trp

20                    25                    30

Met Gly Leu Val Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ser

35                    40                    45

Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro

50                    55                    60

Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp

65                    70                    75                    80

Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe

85                    90                    95

Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val

100                    105                    110

Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro

115                    120                    125

Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu

130                    135                    140

Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu

145                    150                    155                    160

Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile

165                    170                    175

Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro

180                    185                    190

Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His

195                    200                    205

Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro

210                    215                    220

Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly

225                            230                            235                            240  
  
 Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr  
     245                            250                            255  
 Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met  
     260                            265                            270  
 Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr  
     275                            280                            285  
 Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg  
     290                            295                            300  
  
  
 Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu  
 305                            310                            315                            320  
 Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His  
     325                            330                            335  
 Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp  
     340                            345                            350  
 Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala  
     355                            360                            365  
  
  
 Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe  
     370                            375                            380  
 Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala  
 385                            390                            395                            400  
 Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg  
     405                            410                            415  
 Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu  
     420                            425                            430  
  
  
 Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn  
     435                            440                            445  
 Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu  
     450                            455                            460  
 Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe  
 465                            470                            475                            480

Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg  
 485 490 495

Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu  
 500 505 510

Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly  
 515 520 525

Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly  
 530 535 540

Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met  
 545 550 555 560

Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys  
 565 570 575

Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr  
 580 585 590

Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg  
 595 600 605

His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro  
 610 615 620

Arg Pro Leu Phe Cys

625

<210> 122

<211> 583

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu  
 1 5 10 15

Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu  
 20 25 30

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly  
 35 40 45

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala  
 50 55 60  
 Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala  
 65 70 75 80  
 Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met  
 85 90 95  
 Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly  
 100 105 110  
  
 Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp  
 115 120 125  
 Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser  
 130 135 140  
 Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp  
 145 150 155 160  
 Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala  
 165 170 175  
  
 Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg  
 180 185 190  
 Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu  
 195 200 205  
 Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe  
 210 215 220  
 Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His  
 225 230 235 240  
  
 Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu  
 245 250 255  
 Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn  
 260 265 270  
 His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly  
 275 280 285  
 Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu

290	295	300
Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe		
305	310	315
Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met		
325	330	335
Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp		
340	345	350
Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu		
355	360	365
Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His		
370	375	380
Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr		
385	390	395
Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu		
405	410	415
Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val		
420	425	430
Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly		
435	440	445
Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val		
450	455	460
Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile		
465	470	475
Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr		
485	490	495
Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr		
500	505	510
Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr		
515	520	525
His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu		
530	535	540

Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu  
 545                      550                      555                      560

Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu  
                                  565                      570                      575

Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys  
                                  580

<210> 123

<211> 574

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu  
 1                      5                      10                      15

Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu  
                                  20                      25                      30

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly  
                                  35                      40                      45

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala  
                                  50                      55                      60

Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala  
 65                      70                      75                      80

Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met  
                                  85                      90                      95

Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly  
                                  100                      105                      110

Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp  
                                  115                      120                      125

Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser  
                                  130                      135                      140

Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp  
 145                      150                      155                      160

Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala  
 165 170 175  
 Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg  
 180 185 190  
 Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu  
 195 200 205  
 Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe  
 210 215 220  
  
 Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His  
 225 230 235 240  
 Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu  
 245 250 255  
 Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn  
 260 265 270  
 His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly  
 275 280 285  
  
 Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu  
 290 295 300  
 Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe  
 305 310 315 320  
 Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met  
 325 330 335  
 Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp  
 340 345 350  
  
 Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu  
 355 360 365  
 Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His  
 370 375 380  
 Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr  
 385 390 395 400  
 Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu

405 410 415

Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val

420 425 430

Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly

435 440 445

Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val

450 455 460

Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile

465 470 475 480

Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr

485 490 495

Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr

500 505 510

Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr

515 520 525

His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu

530 535 540

Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu

545 550 555 560

Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln

565 570

<210> 124

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 124

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Phe Asp Tyr Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Gly Phe  
 195 200 205

His Asp Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 125

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 125

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Phe Asp Met Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Gly Phe

                  195                    200                    205

His Asp Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 126

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 126

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Phe Glu Tyr Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Gly Phe

```

195                200                205
His Asp Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210                215
<210> 127
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400
> 127
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1          5          10          15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        20          25          30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35          40          45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        50          55          60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                70                75                80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        85                90                95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        100               105               110
Pro Arg Phe Glu Met Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115               120               125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        130               135               140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145               150               155               160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

```

165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Gly Phe  
 195 200 205

His Asp Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 128

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 128

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Phe Glu Leu Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Gly Phe

195 200 205

His Asp Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 129

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 129

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Ile Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Asp Val Arg Tyr Glu Trp Gln Leu Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 130

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 130

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gly Phe Val Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Pro Val Ser Trp Glu Trp Tyr Trp Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 131

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 131

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asp Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Met Val Arg Arg Glu Trp His Arg Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 132

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 132

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Ser Phe Glu Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Pro Val Arg Trp Glu Trp Gln Trp Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 133

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 133

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Ala Phe Thr Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Pro Val Arg Trp Glu Trp Gln Asn Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 134

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 134

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Pro Gln Thr Pro Pro Trp Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Glu Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 135  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400  
 > 135  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Pro Pro Ser Pro Pro Trp Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
  
 Glu Tyr Tyr Ser Asn Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                                  180                      185                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 136

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 136

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Pro Gln Thr Pro Pro Trp Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Glu Tyr Tyr Ser Asn Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 137  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 137

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Phe Arg Gly Pro Pro Trp Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Glu Tyr Tyr His Asp Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 138

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 138

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Pro Gln Thr Val Pro Trp Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr



Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser Val Pro Pro Arg Met Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Ser Leu Thr Ser  
                   50                    55                    60

Gln His Asn Ser Thr Val Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 140  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 140

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser Val Pro Pro Trp Met Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Ser Leu Thr Ser

50                    55                    60

Gln His Asn Ser Thr Val Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 141

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 141

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
  
 Val Val Asp Val Ser Asp Met Trp Glu Tyr Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Trp Val Lys  
 50 55 60  
 Gln Leu Asn Ser Thr Trp Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 142

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 142

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser Asp Asp Trp Thr Trp Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gln Pro Asn Ser Thr Trp Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                          180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          210                    215

<210> 143

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 143

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu Trp Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Gln Leu Asn Ser Thr Trp Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115	120	125	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
130	135	140	
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
165	170	175	
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
180	185	190	

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		

<210> 144  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 144

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
1	5	10	15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
20	25	30	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Trp Val Trp Phe Tyr Trp Tyr			
35	40	45	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
50	55	60	
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
65	70	75	80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ser Val Val Asn Ile  
 85 90 95

Ala Leu Trp Trp Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 145  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 145

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Val Val Gly Phe Arg Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Arg Val Ser Asn Ser  
 85 90 95

Ala Leu Thr Trp Lys Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 146  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 146

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Val Val Gly Phe Arg Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Arg Val Ser Asn Ser  
 85 90 95

Ala Leu Ser Trp Arg Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 147

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 147

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Ile Val Gly Phe Arg Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Arg Val Ser Asn Ser

                  85                    90                    95

Ala Leu Arg Trp Arg Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                    215

<210> 148

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 148

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Ala Val Gly Phe Glu Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Phe Asn Trp

                  85                    90                    95

Ala Leu Asp Trp Val Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                                200                                205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                                215

<210> 149

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide"

<400> 149

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu

1                                5                                10                                15

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala

20                                25                                30

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser

35                                40                                45

Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His

50                                55                                60

Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser

65                                70                                75                                80

Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val

85                                90                                95

Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr

100                                105                                110

Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val

115                                120                                125

Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln

130                                135                                140

Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro

145                                150                                155                                160

His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys  
 165 170 175  
 Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro  
 180 185 190  
 Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn  
 195 200 205  
 Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly  
 210 215 220  
  
 Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile  
 245 250 255  
 Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu  
 260 265 270  
 Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val  
 275 280 285  
  
 Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp  
 290 295 300  
 Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr  
 305 310 315 320  
 Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro  
 325 330 335  
 Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met  
 340 345 350  
  
 Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His  
 355 360 365  
 Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val  
 370 375 380  
 Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro  
 385 390 395 400  
 Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp



Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 660 665 670

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 675 680 685

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 690 695 700

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 705 710

<210> 150

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 150

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115	120	125	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
130	135	140	
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	165	170	175
Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro			
210	215	220	
Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser Gly			
225	230	235	240
Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu Ala			
	245	250	255
Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser Cys			
260	265	270	
Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln Asn			
275	280	285	
Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe Asp			
290	295	300	
Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg Thr			
305	310	315	320
Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro Phe			
325	330	335	
Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly Arg			
340	345	350	
Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr Gln			
355	360	365	

Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His Arg  
 370 375 380  
  
 Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe Gly  
 385 390 395 400  
 Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln Ala  
 405 410 415  
 Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr Pro  
 420 425 430  
 Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg Met  
 435 440 445  
  
 Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly Val  
 450 455 460  
 Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro Phe  
 465 470 475 480  
 Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro Leu  
 485 490 495  
 Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser Glu  
 500 505 510  
  
 Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp Phe  
 515 520 525  
 Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile His  
 530 535 540  
 Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu Trp  
 545 550 555 560  
 Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser Tyr  
 565 570 575  
  
 Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn Leu  
 580 585 590  
 Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser Pro  
 595 600 605  
 Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr Gly

610                            615                            620  
 Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu Leu  
 625                            630                            635                            640  
  
 Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr Asp  
                                  645                            650                            655  
 Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala Lys  
                                  660                            665                            670  
 Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly Val  
                                  675                            680                            685  
 Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu Leu  
                                  690                            695                            700

<210> 151  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"

<400> 151  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                            5                            10                            15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                            25                            30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                            40                            45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                            55                            60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                            70                            75                            80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                            90                            95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 152  
 <211> 714  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400  
 > 152  
 Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala  
 20 25 30  
 Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser  
 35 40 45  
 Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His  
 50 55 60





Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 565 570 575

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 580 585 590

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 595 600 605

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 610 615 620

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 625 630 635 640

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 645 650 655

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 660 665 670

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 675 680 685

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 690 695 700

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 705 710

<210> 153

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 153

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val



Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln Asn  
 275 280 285

Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe Asp  
 290 295 300

Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg Thr  
 305 310 315 320

Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro Phe  
 325 330 335

Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly Arg  
 340 345 350

Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr Gln  
 355 360 365

Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His Arg  
 370 375 380

Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe Gly  
 385 390 395 400

Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln Ala  
 405 410 415

Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr Pro  
 420 425 430

Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg Met  
 435 440 445

Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly Val  
 450 455 460

Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro Phe  
 465 470 475 480

Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro Leu  
 485 490 495

Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser Glu  
 500 505 510

Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp Phe

515                      520                      525  
 Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile His  
 530                      535                      540

Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu Trp  
 545                      550                      555                      560  
 Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser Tyr  
                                  565                      570                      575  
 Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn Leu  
                                  580                      585                      590  
 Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser Pro  
                                  595                      600                      605

Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr Gly  
                                  610                      615                      620  
 Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr Asp  
                                  645                      650                      655  
 Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala Lys  
                                  660                      665                      670

Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly Val  
                                  675                      680                      685  
 Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu Leu  
                                  690                      695                      700

<210> 154

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 154

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu

1                    5                    10                    15  
 Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala  
                          20                    25                    30  
 Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser  
                          35                    40                    45  
 Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His  
                          50                    55                    60  
 Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser  
 65                    70                    75                    80  
  
 Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val  
                          85                    90                    95  
 Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr  
                          100                    105                    110  
 Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val  
                          115                    120                    125  
 Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln  
                          130                    135                    140  
  
 Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro  
 145                    150                    155                    160  
 His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys  
                          165                    170                    175  
 Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro  
                          180                    185                    190  
 Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn  
                          195                    200                    205  
  
 Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly  
                          210                    215                    220  
 Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala  
 225                    230                    235                    240  
 Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile  
                          245                    250                    255

Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu  
 260 265 270

Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val  
 275 280 285

Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp  
 290 295 300

Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr  
 305 310 315 320

Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro  
 325 330 335

Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met  
 340 345 350

Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His  
 355 360 365

Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val  
 370 375 380

Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro  
 385 390 395 400

Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp  
 405 410 415

Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala  
 420 425 430

Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu  
 435 440 445

Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp  
 450 455 460

Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn  
 465 470 475 480

Glu Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 485 490 495

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

500 505 510  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 515 520 525

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 530 535 540  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 545 550 555 560  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 565 570 575  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 580 585 590

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 595 600 605  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 610 615 620  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 625 630 635 640  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser  
 645 650 655

Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 660 665 670  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe  
 675 680 685  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 690 695 700

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 705 710

<210> 155

<211> 704

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 155

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro  
                   210                    215                    220

Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser Gly  
 225 230 235 240

Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu Ala  
 245 250 255

Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser Cys  
 260 265 270

Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln Asn  
 275 280 285

Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe Asp  
 290 295 300

Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg Thr  
 305 310 315 320

Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro Phe  
 325 330 335

Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly Arg  
 340 345 350

Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr Gln  
 355 360 365

Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His Arg  
 370 375 380

Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe Gly  
 385 390 395 400

Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln Ala  
 405 410 415

Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr Pro  
 420 425 430

Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg Met  
 435 440 445

Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly Val  
 450 455 460

Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro Phe

465                      470                      475                      480  
 Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro Leu  
    485                      490                      495  
  
 Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser Glu  
    500                      505                      510  
 Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp Phe  
    515                      520                      525  
 Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile His  
    530                      535                      540  
 Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu Trp  
 545                      550                      555                      560  
  
 Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser Tyr  
    565                      570                      575  
 Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn Leu  
    580                      585                      590  
 Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser Pro  
    595                      600                      605  
 Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr Gly  
    610                      615                      620  
  
 Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr Asp  
    645                      650                      655  
 Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala Lys  
    660                      665                      670  
 Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly Val  
    675                      680                      685  
  
 Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu Leu  
    690                      695                      700

<210> 156

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 156

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 157

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 157

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20

25

30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35

40

45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65

70

75

80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100

105

110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130

135

140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145

150

155

160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 165    170    175  
 180    185    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195    200    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210    215  
 <210> 158  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400  
 > 158  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1    5    10    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20    25    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35    40    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50    55    60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65    70    75    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85    90    95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100    105    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115    120    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 159

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 159

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 160  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 160

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                         85                                  90                                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                         100                                  105                                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                         115                                  120                                  125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                         130                                  135                                  140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                                  150                                  155                                  160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                         165                                  170                                  175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                         180                                  185                                  190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                         195                                  200                                  205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                         210                                  215

<210> 161  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                         polypeptide"  
 <400> 161  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                         20                                  25                                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 162

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 162

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 163

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 163

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 164

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20

25

30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35

40

45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65

70

75

80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100

105

110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130

135

140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145

150

155

160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165

170

175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 165  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 165

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145                      150                      155                      160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                      185                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 166

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 166

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 167

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 167

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                                    70                                    75                                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

   85                                    90                                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

   100                                    105                                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

   115                                    120                                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

   130                                    135                                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145                                    150                                    155                                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

   165                                    170                                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

   180                                    185                                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

   195                                    200                                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

   210                                    215

<210> 168

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
    polypeptide"

<400> 168

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                                    5                                    10                                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

   20                                    25                                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 169

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 169

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 170  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 170

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 171

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 171

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 172

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 172

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15  
Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                    215  
 <210> 173  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"  
 <400> 173  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                    40                    45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                    90                    95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 174

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 174

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 175  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 175

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 176  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 176

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 177

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 177

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 178

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 178

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 179  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 179  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 180

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 180

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160  
  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 181  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 181  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 182

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 182

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu



Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 184

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 184

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 185

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 185

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln



165 170 175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 187

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 187

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro



Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 189

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 189

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 190  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400  
 > 190  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 191

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 191

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Val Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 192

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 192

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 193

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 193

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                  185                  190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                  200                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                  215  
 <210> 194  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"  
 <400>  
 > 194  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                  40                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                  55                  60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                  90                  95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                  105                  110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                  120                  125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                  135                  140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                      185                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 195

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 195

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 196

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 196

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 197

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                                      40                                      45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
     50                                      55                                      60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                     85                                      90                                      95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                     100                                      105                                      110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                                     115                                      120                                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                     130                                      135                                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                     165                                      170                                      175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                     180                                      185                                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                     195                                      200                                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                     210                                      215  
 <210> 198  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                     polypeptide"  
 <400  
 > 198

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 199  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 199

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 200

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 200

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 201  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 201  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn

145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                          180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          210                    215

<210> 202

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 202

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu



Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 204  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 204

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 205

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 205

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 206

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 206

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210                    215

<210> 207

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 207

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln



Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                  170                  175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                  185                  190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                  200                  205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           210                  215  
 <210> 209  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400> 209  
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                  40                  45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
           50                  55                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                  90                  95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                  105                  110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                  120                  125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 210  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400  
 > 210  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 211

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 211

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60





polypeptide"

<400> 213

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

                  85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                  165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

                  210                    215

<210> 214

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 214

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser

145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165                    170                    175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val

180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln



165 170 175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 216

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 216

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 217

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 217

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln



Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 219

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 219

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 220

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 220

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215

<210> 221

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 221

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                    55                    60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65                    70                    75                    80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                    90                    95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                    105                    110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  115                    120                    125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                    135                    140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
145                    150                    155                    160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  165                    170                    175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                  180                    185                    190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  195                    200                    205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 222

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 222

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val



Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                                  180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  210                      215

<210> 224

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"

<400> 224

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                                  20                      25                      30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                                  35                      40                      45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                                  50                      55                      60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                  85                      90                      95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                  100                      105                      110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 225

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 225

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 226

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 226

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 227

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 227

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215  
 <210> 228  
 <211> 227  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 228

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                   20                    25                    30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                   35                    40                    45  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
                   50                    55                    60  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
                   85                    90                    95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
                   100                    105                    110  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                   115                    120                    125  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
                   130                    135                    140  
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu  
 145                    150                    155                    160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
                   165                    170                    175  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                   180                    185                    190  
 Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                   195                    200                    205  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210

215

220

Pro Gly Lys

225

<210> 229

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 229

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1                    5                    10                    15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

                  20                    25                    30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

                  35                    40                    45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50                    55                    60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65                    70                    75                    80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

                  85                    90                    95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

                  100                    105                    110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115                    120                    125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130                    135                    140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145                    150                    155                    160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 180 185 190  
 Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220  
 Pro Gly Lys  
 225  
 <210> 230  
 <211> 525  
  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 230  
 Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
 20 25 30  
 Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
 35 40 45  
 Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val  
 50 55 60  
  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln  
 85 90 95  
 Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
 100 105 110  
 His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
 115 120 125

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
 130 135 140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145 150 155 160  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
 165 170 175  
 Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr

370

375

380

Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445

Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510

Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro  
 515 520 525

<210> 231

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 231

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
 20 25 30

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
 35 40 45  
 Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val  
 50 55 60  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln  
 85 90 95  
  
 Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
 100 105 110  
 His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
 115 120 125  
 Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
 130 135 140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145 150 155 160  
  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
 165 170 175  
 Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg



Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 530 535 540

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 565 570 575

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 580 585 590

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 595 600 605

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 610 615 620

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625 630 635 640

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 645 650 655

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 660 665 670

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 675 680 685

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 690 695 700

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu  
 705 710 715 720

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 725 730 735

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 740 745 750

Leu Ser Pro Gly Lys  
 755

<210> 232

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 232

```

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu
1           5           10           15
Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys

           20           25           30
Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu
           35           40           45
Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val
           50           55           60
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe
65           70           75           80
Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln

           85           90           95
Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe
           100          105          110
His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp
           115          120          125
Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys
           130          135          140
Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro

145           150           155           160
Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser
           165           170           175
Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser
           180          185          190
Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg

```



Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
 515 520 525  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 530 535 540  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 565 570 575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 580 585 590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 595 600 605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 610 615 620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625 630 635 640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 645 650 655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 660 665 670  
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 675 680 685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

690                      695                      700  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu  
 705                      710                      715                      720  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
  
                              725                      730                      735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
                              740                      745                      750  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                              755  
 <210> 233  
 <211> 757  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                              polypeptide"  
 <400> 233  
 Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
                              20                      25                      30  
 Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
                              35                      40                      45  
 Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val  
                              50                      55                      60  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
 65                      70                      75                      80  
  
 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln  
                              85                      90                      95  
 Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
                              100                      105                      110  
 His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp



Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460  
  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
 515 520 525  
  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 530 535 540  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 565 570 575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 580 585 590  
  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 595 600 605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

610                                  615                                  620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625                                  630                                  635                                  640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
    645                                  650                                  655  
  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
    660                                  665                                  670  
 Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
    675                                  680                                  685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
    690                                  695                                  700  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 705                                  710                                  715                                  720  
  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
    725                                  730                                  735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
    740                                  745                                  750  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
    755  
 <210> 234  
 <211> 525  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (59)..(59)  
 <223> Formylglycine  
 <400> 234  
 Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1                                  5                                  10                                  15  
  
 Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
    20                                  25                                  30  
 Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu



Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460  
  
 Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro  
 515 520 525  
 <210> 235

<211> 757  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (59)..(59)  
 <223> Formylglycine  
 <400> 235  
 Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys  
                   20                   25                   30  
 Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu  
                   35                   40                   45  
 Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Xaa Ala Pro Ser Arg Val  
                   50                   55                   60  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe  
 65                   70                   75                   80  
 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln  
                   85                   90                   95  
 Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe  
                   100                   105                   110  
 His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp  
                   115                   120                   125  
 Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys  
                   130                   135                   140  
 Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro  
 145                   150                   155                   160  
 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser  
                   165                   170                   175

Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser  
 180 185 190  
 Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg  
 195 200 205  
 Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu  
 210 215 220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
 260 265 270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
 290 295 300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro



Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

675 680 685

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

690 695 700

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

705 710 715 720

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

725 730 735

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

740 745 750

Leu Ser Pro Gly Lys

755

<210> 236

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> MOD\_RES

<222> (59)..(59)

<223> Formylglycine

<400> 236

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys

20 25 30

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu

35 40 45

Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Xaa Ala Pro Ser Arg Val

50 55 60

Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe



Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
 325 330 335

Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
 340 345 350

Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
 355 360 365

Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
 370 375 380

Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
 385 390 395 400

Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
 405 410 415

Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
 420 425 430

Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
 435 440 445

Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
 450 455 460

Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480

Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495

Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510

Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
 515 520 525

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 530 535 540

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

565 570 575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

580 585 590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

595 600 605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

610 615 620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

625 630 635 640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

645 650 655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

660 665 670  
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

675 680 685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

690 695 700  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

705 710 715 720  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

725 730 735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

740 745 750  
 Leu Ser Pro Gly Lys

755

<210> 237

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> MOD\_RES

<222> (59)..(59)

<223> Formylglycine

<400> 237

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys

20 25 30

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu

35 40 45

Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Xaa Ala Pro Ser Arg Val

50 55 60

Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe

65 70 75 80

Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln

85 90 95

Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe

100 105 110

His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp

115 120 125

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys

130 135 140

Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro

145 150 155 160

Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser

165 170 175

Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser

180 185 190

Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg

195 200 205

Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu

210                                    215                                    220  
 Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn  
 225                                    230                                    235                                    240  
 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile  
    245                                    250                                    255  
 Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg  
  
    260                                    265                                    270  
 Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg  
    275                                    280                                    285  
 Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile  
    290                                    295                                    300  
 Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp  
 305                                    310                                    315                                    320  
 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe  
  
    325                                    330                                    335  
 Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu  
    340                                    345                                    350  
 Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro  
    355                                    360                                    365  
 Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr  
    370                                    375                                    380  
 Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro  
  
 385                                    390                                    395                                    400  
 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His  
    405                                    410                                    415  
 Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro  
    420                                    425                                    430  
 Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro  
    435                                    440                                    445  
 Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly  
  
    450                                    455                                    460

Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu  
 485 490 495  
 Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn  
 500 505 510  
 Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro Gly Gly Gly  
 515 520 525  
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 530 535 540  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 545 550 555 560  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 565 570 575  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 580 585 590  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 595 600 605  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 610 615 620  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 625 630 635 640  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 645 650 655  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 660 665 670  
 Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 675 680 685  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 690 695 700  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

705                    710                    715                    720  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
                           725                    730                    735  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
                           740                    745                    750  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                           755  
 <210> 238  
 <211> 181  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 238  
 Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr Leu Val  
 1                    5                    10                    15  
  
 Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr  
                           20                    25                    30  
 Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp  
                           35                    40                    45  
 Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys  
                           50                    55                    60  
 Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Asn Ala  
                           85                    90                    95  
 Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly Thr Gly Asp Pro Tyr  
                           100                    105                    110  
 Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln Phe Pro Pro Ser Arg  
                           115                    120                    125  
 Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala  
                           130                    135                    140  
  
 Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp  
 145                    150                    155                    160

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser Glu Ser Lys Asn Val

165 170 175

Lys Leu Thr Val Ser

180

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 239

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 241

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 241

His His His His His His

1 5

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:  
motif sequence"

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid

<400> 242

Tyr Xaa Thr Glu Trp Ser Ser

1

5