TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3459564

DAL TITOLO:

"PROTEINE CHE LEGANO LA CALLICREINA PLASMATICA"

*** *** ***

Descrizione

STATO DELL'ARTE

La callicreina plasmatica è una serina proteasi. La precallicreina è il precursore della callicreina plasmatica.

SOMMARIO

La callicreina plasmatica è un componente serina proteasi del sistema di contatto e un potenziale bersaglio farmacologico per diverse malattie infiammatorie, cardiovascolari, infettive (sepsi) e oncologiche (Sainz I.M. et al., Thromb Haemost 98, 77-83, 2007). Il sistema di contatto viene attivato dal fattore XIIa all'esposizione a superfici estranee o cariche negativamente o su superfici delle cellule endoteliali mediante prolilcarbossipeptidasi **(FIGURA 1)** (Sainz I.M. et al., Thromb Haemost 98, 77-83, 2007). L'attivazione della callicreina plasmatica amplifica la coagulazione intrinseca attraverso la sua attivazione a feedback del fattore XII e potenzia l'infiammazione attraverso la produzione del nonapeptide proinfiammatorio bradichinina. Come chininogenasi primaria in circolo, la callicreina plasmatica responsabile soprattutto della generazione di bradichinina nel sistema vascolare. Un deficit genetico della proteina inibitore di C1 (C1-INH), il principale inibitore naturale della callicreina plasmatica, determina angioedema

ereditario (HAE). I pazienti con HAE sono affetti da attacchi acuti di edema doloroso spesso aggravato da cause scatenanti sconosciute (Zuraw B.L. et al., N Engl J Med 359, 1027-1036, 2008). Attraverso l'uso di agenti farmacologici o studi genetici in modelli animali, il sistema callicreina plasmatica-chinina (KKS plasmatico) è stato implicato in varie malattie.

WO 2005/075665 descrive un KLKB1 umano che è associato a disturbi cardiovascolari, disturbi del sistema endocrino e degli ormoni, malattie metaboliche, malattie gastrointestinali ed epatiche, malattie infiammatorie, disturbi oncologici, disturbi muscolo-scheletrici, disturbi neurologici e disturbi urologici.

Le proteine che legano la callicreina (ad esempio anticorpi, ad esempio anticorpi inibitori) sono agenti terapeutici utili per una varietà di malattie e condizioni, ad esempio malattie e condizioni che coinvolgono l'attività della callicreina plasmatica, grazie alla loro potenza, specificità elevate e permanenza nel siero prolungata. La potenza elevata si può tradurre in efficacia e in un basso dosaggio farmacologico e la specificità elevata può ridurre gli effetti collaterali grazie all'inibizione di serina proteasi correlate fuori bersaglio. In generale, serina proteasi a piccola molecola non sono specifiche quanto gli inibitori a base di anticorpi. La prolungata permanenza nel siero può consentire dosaggi poco frequenti.

In alcuni aspetti, l'invenzione riguarda una proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) che lega la forma

attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo), e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica (ad esempio precallicreina plasmatica umana e/o precallicreina plasmatica di topo), come definito nelle rivendicazioni.

L'invenzione fornisce uno o più acidi nucleici codificanti un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in:

(i) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSS
GGITVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDE
FDIWGQGTMVTVSS

e sequenza VL di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(ii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSS
GGITVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDA
FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASTL
ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(iii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSR
TSYFDYWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(iv) un anticorpo comprendente una sequenza VH di

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSR
TSYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQTPGQAPRLLIYGASS
RATGIPDRFSGTGYGTDFTLTISRLEPEDYGTYYCQQSSRTPWTFGQGTRVEIK;

(v) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSR
TSYFDYWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(vi) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSR
TSYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTL
QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK;

(vii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPS
GGRTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWFRE
LKSNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRL
QSGVPSRLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(vii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPS
GGRTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWNRE
LKSNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRL
QSGVPSRLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(ix) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPS
GGRTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWARE
LKSNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRL
QSGVPSRLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(x) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMVGQGIRGRSR
TSYFAQWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xi) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMMAWVRQAPGKGLEWVSSIVPS
GGHTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARS
RTSYFDYWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGIAARSR

TSSVDQWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xiii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPS
GGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGISARSR
TSYFDYWGQGTLVTVSS

e una sequenza VL di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xiv) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSS
GGITVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAWRRIGVPRRDS
FDMWGQGTMVTVSS

e una sequenza VL di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xv) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMHWVRQAPGKGLEWVSSIYPSR
GMTWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDA
FDIWGQGTMVTVSS

e una sequenza VL di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xvi) un anticorpo comprendente una sequenza VH di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSS
GGITVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGVPRRDE
FDIWGQGTMVTVSS

e una sequenza VL di

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xvii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYTMVWVRQAPGKGLEWVSYIYP
SGGATFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMGSYDYIWG
FYSDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di

QSALTQPPTVSVSPGQTARITCSGNKLGDKYVAWYQQKPGQSPMLVIYQDTKRP
SRVSERFSGSNSANTATLSISGTQALDEADYYCQAWDSSIVIFGGGTRLTVL;

e

(xviii) un anticorpo comprendente una sequenza VH di

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYRMSWVRQAPGKGLEWVSSIYPS
GGRTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKFEWRLLF
RGIGNDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza VL di

QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQRPGQSPVLVIYQDIKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSPNARVFGSGTKVTVL.

L'invenzione fornisce inoltre uno o più vettori comprendenti l'uno o più acidi nucleici dell'invenzione.

L'invenzione fornisce inoltre una cellula ospite comprendente l'uno o più acidi nucleici dell'invenzione o l'uno o più vettori dell'invenzione.

L'invenzione fornisce inoltre un metodo di produzione di anticorpo che lega la forma attiva della callicreina plasmatica umana e non lega la precallicreina umana, comprendente

coltivare la cellula ospite dell'invenzione in un terreno di coltura, producendo in tal modo l'anticorpo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina che lega la callicreina qui descritta. In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina (ad esempio epi-Kal2) e/o una piccola molecola (ad esempio AEBSF) qui descritta e non lega la precallicreina plasmatica.

La proteina qui descritta è selezionata dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01 (detta qui anche DX-2922), X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X81-B01 e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X67-D03 e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso sito di X101-A01 e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso sito di M162-A04 e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso sito di X63-G06 e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In determinate forme di realizzazione, la proteina si lega in corrispondenza del, o nelle vicinanze del, sito attivo del dominio catalitico di callicreina plasmatica, o un suo frammento, o lega un epitopo che si sovrappone con il sito attivo della callicreina plasmatica e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi che formano la triade catalitica della callicreina plasmatica: His434, Asp483, e/o Ser578 (numerazione basata sulla sequenza umana) e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina si lega a uno o più amminoacidi tra: Ser479, Tyr563, e/o Asp585 (numerazione basata sulla sequenza umana) e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega uno o più amminoacidi tra: Arg551, Gln553, Tyr555, Thr558, e/o Arg560 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina). In altre forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega uno, due, tre, quattro o cinque (ovvero tutti) amminoacidi tra: Arg551, Gln553, Tyr555, Thr558, e/o Arg560 (numerazione basata sulla sequenza umana) e, ad esempio, non lega la precallicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega da callicreina plasmatica lega uno o più amminoacidi tra: S478, N481, S525, e K526 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina). In altre forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega due, tre o quattro (ovvero tutti) amminoacidi tra: S478, N481, S525, e K526 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%, o circa il 95% rispetto a uno standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 10, 1, 0,5 o 0,2 nM.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere un Fab solubile (sFab).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In altre forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione

Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC,HSA::VH::CH1+LC,LC::HSA+VH::CH1,HSA::LC+VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan*

troglodytes e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

A volte, la divulgazione presenta una proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) che lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina che lega callicreina qui descritta.

A volte, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina (ad esempio epi-Kal2) e/o una piccola molecola (ad esempio AEBSF) qui descritta.

A volte, la proteina isolata comprende una sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica e una

sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica, in cui:

la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena pesante di una proteina qui descritta, e/o

la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena leggera di una proteina qui descritta,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

A volte, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X81-B01 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X81-B01.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X67-D03 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X67-D03.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X63-G06 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X63-G06.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da M162-A04 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da M162-A04.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e/o la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica

comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11, e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142- H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X81-B01 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X67-D03 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

e la catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X81-B01, e/o la catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X67-D03, e/o la catena leggera di X67-D03.

La proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o di bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%,

circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il

55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%, o circa il 95% rispetto a uno standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

A volte, la proteina include una o più tra le seguenti caratteristiche: (a) una CDR umana o regione cornice umana; (b) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di HC qui descritto; (c) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di LC qui descritto; (d) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC è identica almeno per l' 85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (e) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (f) la proteina lega un epitopo legato da una proteina qui descritta, o compete per il legame con una proteina qui

descritta; (g) una CDR di primate o una regione cornice di primate; (h) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR1 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2 o 3 amminoacidi dalla CDR1 di un dominio variabile di HC qui descritto; (i) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR2 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 amminoacidi dalla CDR2 di un dominio variabile di HC qui descritto; (j) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR3 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, o 6 amminoacidi dalla CDR3 di un dominio variabile di HC qui descritto; (k) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR1 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, o 5 amminoacidi dalla CDR1 di un dominio variabile di LC qui descritto; (1) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR2 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, o 4 amminoacidi dalla CDR2 di un dominio variabile di LC qui descritto; (m) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR3 che differisce per almeno un

amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, o 5 amminoacidi dalla CDR3 di un dominio variabile di LC qui descritto; (n) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 amminoacidi

da un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); e (o) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 amminoacidi da un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR).

In alcune forme di realizzazione, la proteina ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 10, 1, 0,5 o 0,2 nM.

L'anticorpo non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti degli anticorpi selezionati dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04,

X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04,

X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in

vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina può essere un Fab solubile (sFab).

In altre forme di realizzazione, la proteina include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC, HSA::VH::CH1+LC, LC::HSA + VH::CH1, HSA::LC + VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio,

la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan troglodytes* e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

In alcuni aspetti, la divulgazione presenta una composizione farmaceutica comprendente una proteina che lega la callicreina qui descritta, ad esempio, che include un trasportatore farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, la composizione può essere priva per almeno il 10, 20, 30, 50,

75, 85, 90, 95, 98, 99, o 99,9% di altre specie proteiche. In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può essere priva almeno per il 10, 20, 30, 50, 75, 85, 90, 95, 98, 99, o 99,9% di frammenti della proteina di legame che non legano la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana) o che legano callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana con una Ki,app di 5000 nM o superiore.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione di un disturbo associato a callicreina plasmatica in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) che lega la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di

topo) e, ad esempio, non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) al soggetto.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina (ad esempio epi-Kal2) e/o una piccola molecola (ad esempio AEBSF) qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina che lega la callicreina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione su dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione. In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero il sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato mediante, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT. In altre forme di realizzazione, la proteina

che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per il disturbo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina qui descritta è selezionata dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In determinate forme di realizzazione, la proteina lega presso, o nelle vicinanze del, sito attivo del dominio catalitico di callicreina plasmatica, o un suo frammento, o lega un epitopo che si sovrappone con il sito attivo della callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi che formano la triade catalitica della callicreina plasmatica: His434, Asp483, e/o Ser578 (numerazione basata sulla sequenza umana).

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi tra Ser479, Tyr563, e/o Asp585 (numerazione basata sulla sequenza umana).

In altre forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi tra Arg551, Gln553, Tyr555, Thr558, e/o Arg560 (numerazione basata sulla sequenza umana). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega uno o più amminoacidi tra: S478, N481, S525, e K526 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o di bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%,

o circa il 95% rispetto a uno standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 10, 5, 1, 0,5, o 0,2 nM.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina che lega la callicreina plasmatica è

una IgG, ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere un Fab solubile (sFab).

In altre implementazioni, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC,HSA::VH::CH1+LC,LC::HSA+VH::CH1,HSA::LC+VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan troglodytes* e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

L'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione di un disturbo associato a callicreina plasmatica in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico,

osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione su dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione. In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato attraverso, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT (ad esempio, almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno

del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile)).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per il disturbo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un secondo agente selezionato dal gruppo che consiste in ecallantide, un inibitore della C1 esterasi, aprotinina, un inibitore del recettore B2 della bradichinina (ad esempio ictibant).

In alcuni casi, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04, e/o

la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X81-B01 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X81-B01.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X67-D03 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e/o la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08 X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11, e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04,

X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X81-B01 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X67-D03 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11, e/o la catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X81-B01, e/o la catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X67-D03, e/o la catena leggera di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%, o circa il 95% rispetto a uno standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

A volte, la proteina include una o più tra le seguenti caratteristiche: (a) una CDR umana o regione cornice umana; (b) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di HC qui descritto; (c) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una o più (ad esempio, 1,

2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di LC qui descritto; (d) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC è

identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (e) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (f) la proteina lega un epitopo legato da una proteina qui descritta, o compete per il legame con una proteina qui descritta; (g) una CDR di primate o una regione cornice di primate.

In alcune forme di realizzazione, la proteina ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 10, 5, 1, 0,5 o 0,2 nM.

In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti degli anticorpi selezionati dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-

G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04,

X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante

selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12,

M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X67-D03.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina può essere un Fab solubile (sFab).

In altre implementazioni, la proteina include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato,

VH::CH1::HSA+LC, HSA::VH::CH1+LC, LC::HSA + VH::CH1, HSA::LC + VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan troglodytes* e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di promozione della riparazione delle ferite in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) che lega la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica di topo) e, ad esempio, non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina di topo) al soggetto.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina che lega la callicreina qui descritta. In alcune forme di realizzazione, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina (ad esempio epi-Kal2) e/o una piccola molecola (ad esempio AEBSF) qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la riparazione delle ferite.

In alcune forme di realizzazione, la proteina qui descritta è selezionata dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica compete con o lega lo stesso epitopo di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana).

In determinate forme di realizzazione, la proteina lega presso, o nelle vicinanze del, sito attivo del dominio catalitico di callicreina plasmatica, o un suo frammento, o lega un epitopo che si sovrappone con il sito attivo della callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi che formano la triade catalitica della callicreina plasmatica: His434, Asp483, e/o Ser578 (numerazione basata sulla sequenza umana). In altre forme di realizzazione, la proteina si lega a

uno o più amminoacidi che formano una regione per il riconoscimento del substrato: Arg551, Gln553, Tyr555, Thr558, e/o Arg560 (numerazione basata sulla sequenza umana). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega uno o più amminoacidi tra: S478, N481, S525, e K526 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi tra Ser479, Tyr563, e/o Asp585 (numerazione basata sulla sequenza umana).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%, o circa il 95% rispetto a uno standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 10, 5, 1, 0,5 o 0,2 nM.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1

settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una IgG, ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere un Fab solubile (sFab).

In altre implementazioni, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC,HSA::VH::CH1+LC,LC::HSA+VH::CH1,HSA::LC+VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan troglodytes* e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo promozione della riparazione delle ferite in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto, in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la riparazione delle ferite.

In alcuni casi, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-

D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04, e/o

la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile della catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

La proteina inibisce la callicreina plasmatica.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X81-B01 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X81-B01.

In alcuni casi, l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena pesante derivano da X67-D03 e/o l'una, due o tre (ad esempio tre) regioni CDR dal dominio variabile di catena leggera derivano da X67-D03.

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11, e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142- H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X81-B01 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di X67-D03 e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11, e/o la catena leggera di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11 (rispettivamente).

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X81-B01, e/o la catena leggera di X81-B01.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di X67-D03, e/o la catena leggera di X67-D03.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica diminuisce la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina di più di circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%, circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, circa l'80%, circa l'85%, circa il 90%, o circa il 95% rispetto a uno

standard, ad esempio la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina nelle stesse condizioni ma in assenza della proteina.

A volte, la proteina include una o più tra le seguenti caratteristiche: (a) una CDR umana o regione cornice umana; (b) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di HC qui descritto; (c) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di LC qui descritto; (d) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (e) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (f) la proteina lega un epitopo legato da una proteina qui descritta, o compete per il legame con una proteina qui descritta; (g) una CDR di primate o una regione cornice di primate.

In alcune forme di realizzazione, la proteina ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 5, 1, 0,5 o 0,2 nM

In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti degli anticorpi selezionati dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo

selezionato dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04 (rispettivamente).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X81-B01.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X81-B01.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X81-B01 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X81-B01.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato tra X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di X67-D03.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di

catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

In un caso preferito, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante dalle CDR corrispondenti della catena pesante di X67-D03 e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera dalle CDR corrispondenti della catena leggera di X67-D03.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, in vivo, ad esempio, nell'uomo. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è una è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 che ha un tempo di permanenza nel siero di 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, 4 settimane, 5 settimane o più, *in vivo*, ad esempio, nell'uomo.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale

che migliora il tempo di permanenza nel siero, ad esempio un gruppo funzionale qui descritto.

In un'altra forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina può essere un Fab solubile (sFab).

In altre implementazioni, la proteina include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC, HSA::VH::CH1+LC, LC::HSA + VH::CH1, HSA::LC + VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per

esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate.

In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (Homo sapiens), scimpanzé (Pan troglodytes e Pan paniscus (bonobo)), gorilla (Gorilla gorilla), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In una forma di realizzazione, la proteina include regioni cornice umane, o regioni cornice che sono identiche almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a regioni cornice umane.

In determinate forme di realizzazione, la proteina non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In determinate forme di realizzazione, la proteina è in grado di legare una cellula o tessuto, ad esempio, che esprime callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina è associata fisicamente a una nanoparticella, e può essere usata per guidare una nanoparticella verso una cellula o tessuto esprimente callicreina plasmatica.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento

o prevenzione dell'artrite reumatoide in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto, in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per l'artrite reumatoide.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della gotta in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la gotta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di

una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della malattia intestinale dell'intestino in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto, in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la malattia intestinale dell'intestino.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente gli acidi nucleici dell'invenzione e/o le proteine associate per uso in un metodo di trattamento o prevenzione della mucosite orale in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della

callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la mucosite orale.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione del dolore neuropatico in un oggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito

nelle rivendicazioni, al soggetto, in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per il dolore neuropatico.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento

o prevenzione del dolore infiammatorio in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per il dolore infiammatorio.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della stenosi spinale-malattia degenerativa della colonna vertebrale in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto, in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la stenosi spinale-malattia degenerativa della colonna vertebrale,

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della trombosi arteriosa o venosa in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la trombosi arteriosa o venosa.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione dell'ileo post-operatorio in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per l'ileo post-operatorio.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione dell'aneurisma aortico in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per l'aneurisma aortico.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione dell'osteoartrite in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per l'osteoartrite.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della vasculite in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la vasculite.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione del trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della

callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della sepsi in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e

una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la sepsi.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione un evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per un evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus).

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della restenosi (ad esempio, conseguente ad angioplastica) in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per restenosi (ad esempio, in seguito ad angioplastica).

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della nefrite da lupus eritematoso sistemico in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcuni FORME DI REALIZZAZIONE, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la nefrite da lupus eritematoso sistemico.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione della lesione da ustione in un soggetto, il metodo comprendendo:

somministrare la proteina isolata (ad esempio, anticorpo, ad esempio, anticorpo umano) comprendente una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera, come definito nelle rivendicazioni, al soggetto,

in cui la proteina lega callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina viene somministrata in combinazione con un altro trattamento per la lesione da ustione.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

La sequenza del dominio variabile della catena pesante immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena pesante di una proteina qui descritta e la sequenza del dominio variabile della catena leggera immunoglobulinica comprende il dominio variabile di catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcune forme di realizzazione, la proteina comprende la catena pesante di una proteina qui descritta, e/o la catena leggera di una proteina qui descritta.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate dagli acidi nucleici dell'invenzione in un metodo di rilevamento della callicreina plasmatica in un campione, il metodo comprendendo: mettere a contatto il campione con la proteina; e

rilevare una interazione tra la proteina e la callicreina plasmatica, se presente.

In alcune forme di realizzazione, la proteina include una marcatura rilevabile.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina murina) e la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate dagli acidi nucleici dell'invenzione in un metodo di rilevamento della callicreina plasmatica in un soggetto, il metodo comprendendo: somministrare la proteina descritta nella presente a un soggetto; e rilevare una interazione tra la proteina e la callicreina plasmatica nel soggetto, se presente. Per esempio, il rilevamento comprende sottoporre il soggetto a imaging.

In alcune forme di realizzazione, la proteina include inoltre una marcatura rilevabile.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio

precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina murina) e la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di modulazione dell'attività della callicreina plasmatica, ad esempio, in un metodo di trattamento o prevenzione di un disturbo associato a callicreina plasmatica. Il metodo include: mettere a contatto la callicreina plasmatica con la proteina (ad esempio, in un soggetto umano), modulando in tal modo l'attività della callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo

post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite/vasculite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero il sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato mediante, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT. In altre forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile).

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di trattamento o prevenzione di un disturbo associato a callicreina plasmatica in un soggetto, il metodo comprendendo somministrare a un soggetto la proteina in una quantità sufficiente a trattare un disturbo associato a callicreina plasmatica nel soggetto. Il metodo può includere inoltre

fornire al soggetto una seconda terapia che è terapia per il disturbo associato a callicreina plasmatica, ad esempio, come qui descritto.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite/vasculite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione.

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di imaging di un soggetto. Il metodo include somministrare la proteina al soggetto e, ad esempio, rilevare una interazione tra la proteina e la callicreina plasmatica nel soggetto, se presente.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina). In alcune forme di realizzazione, la

proteina che lega la callicreina plasmatica lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina murina) e la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina non inibisce l'attività della callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce l'attività di callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica può includere una marcatura rilevabile (ad esempio un radionuclide o una marcatura rilevabile mediante MRI).

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha, o si sospetta che abbia, un disturbo associato a callicreina plasmatica. Il metodo è utile, ad esempio, per la diagnosi di un disturbo associato a callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent,

trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato attraverso, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT (ad esempio, almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile)).

In alcuni aspetti, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate da acidi nucleici dell'invenzione, in un metodo di imaging di callicreina plasmatica, ad esempio in un soggetto o campione (ad esempio, campione bioptico). Il metodo include somministrare la proteina al soggetto o nel campione, ad esempio, rilevare una interazione tra la proteina e la callicreina plasmatica, se presente.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina). In alcune forme di realizzazione, la

proteina che lega la callicreina plasmatica lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina murina) e la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina non inibisce l'attività della callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina inibisce l'attività di callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica può includere una marcatura rilevabile (ad esempio un radionuclide o una marcatura rilevabile mediante MRI).

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha, o si sospetta che abbia, un disturbo associato a callicreina plasmatica. Il metodo è utile, ad esempio, per la diagnosi di un disturbo associato a callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo associato a callicreina plasmatica è selezionato dal gruppo che consiste in artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent,

trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato attraverso, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT (ad esempio, almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile)).

In un aspetto, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate dagli acidi nucleici dell'invenzione per il trattamento di un disturbo qui descritto, ad esempio, artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario,

edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo

angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione; o per promuovere la riparazione delle ferite.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o precallicreina murina) e la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

In un aspetto, l'invenzione consente l'uso di proteine codificate dagli acidi nucleici dell'invenzione per la produzione di un medicinale per il trattamento di un disturbo qui descritto, ad esempio artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico

o lesione da ustione; o per la produzione di un medicinale per la riparazione delle ferite.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica riduce la coagulazione aberrante associata al sistema di attivazione da contatto (ovvero sistema di attivazione intrinseco) almeno del 10%, come misurato attraverso, ad esempio, un saggio di coagulazione APTT (ad esempio, almeno del 20%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno del 80%, almeno del 90%, almeno del 95%, almeno del 99%, o persino del 100% (ovvero assenza di coagulazione aberrante rilevabile)).

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina).

I dettagli di una o più forme di realizzazione dell'invenzione sono esposti nei disegni allegati e nella descrizione di seguito. Altri peculiarità, scopi e vantaggi dell'invenzione saranno evidenti dalle descrizioni e dai disegni, e dalle rivendicazioni.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La **FIGURA 1** è una rappresentazione schematica del ruolo della callicreina plasmatica (pKal) nella via della coagulazione intrinseca e nell'infiammazione.

La **FIGURA 2** illustra l'effetto di M162-A04 sull'edema indotto da carragenina nella zampa di ratto. Il gonfiore della zampa viene misurato tramite spostamento dell'acqua.

La **FIGURA 3** illustra l'effetto di M162-A04 sulla iperalgesia termica indotta da carragenina. La latenza al dolore è stata misurata attraverso il metodo di Hargreaves dopo iniezione di carragenina.

La **FIGURA 4** illustra l'allineamento della sequenza di DNA della catena leggera di versioni non rese germinali (X63-G06) e rese germinali con codoni ottimizzati (X81-B01) dello stesso anticorpo scoperto usando maturazione dell'affinità ROLIC. Le posizioni indicate con un asterisco (*) sono conservate mentre gli spazi vuoti corrispondono alle basi cambiate in X81-B01 a causa dell'ottimizzazione dei codoni o della germinalizzazione.

La **FIGURA 5** illustra l'allineamento della sequenza amminoacidica della catena leggera di versioni non da linea germinale (X63-G06) e da linea germina, con codoni ottimizzati (X81-B01) dello stesso anticorpo scoperto usando maturazione dell'affinità ROLIC. Le posizioni indicate con un asterisco (*) sono conservate mentre gli spazi vuoti corrispondono agli amminoacidi cambiati in X81-B01 a causa della germinalizzazione. Vi è una differenza totale di 11 amminoacidi tra l'anticorpo non reso germinale (X63-G06) e quello reso germinale, con codoni ottimizzati (X81-B01).

La **FIGURA 6** illustra l'allineamento della sequenza di DNA della catena pesante di versioni non rese germinali (X63-G06) e rese

germinali con codoni ottimizzati (X81-B01) dello stesso anticorpo scoperto usando maturazione dell'affinità ROLIC. Le posizioni indicate con un asterisco (*) sono conservate mentre gli spazi vuoti corrispondono alle basi di DNA cambiate in X81-B01 a causa dell'ottimizzazione dei codoni.

La **FIGURA 7** illustra l'allineamento della sequenza amminoacidica della catena pesante di versioni non da linea germinale (X63-G06) e da linea germina, con codoni ottimizzati (X81-B01) dello stesso anticorpo scoperto usando maturazione dell'affinità ROLIC. Le posizioni indicate con un asterisco (*) sono conservate. I due anticorpi hanno la stessa sequenza amminoacidica nella catena pesante.

La **FIGURA 8A** illustra la competizione di EPI-KAL2 per X81-B01 che lega pKal. X81-B01 (IgG) è stato catturato su una superficie specifica per frammento Fc antiumano di un chip CM5 BIACORE®. La pKal (100 nM) è stata fatta fluire sulla superficie in presenza (sensogramma in basso nella figura) o in assenza di EPI-KAL2 1 µM (sensogramma in alto nella figura).

La **FIGURA 8B** illustra la competizione di EPI-KAL2 per X67-D03 che lega pKal. X67-D03 (IgG) è stato catturato su una superficie specifica per frammento Fc antiumano di un chip CM5 Biacore. La pKal (100 nM) è stata fatta fluire sulla superficie in presenza (sensogramma in basso nella figura) o in assenza di EPI-KAL2 1 µM (sensogramma in alto nella figura).

La **FIGURA 9** illustra i risultati di mappatura degli epitopi CLIPS per gli anticorpi elencati in **Tabella 12**.

Le FIGURE 10A-10C illustrano l'allineamento con ClustalW di sequenze di pKal da specie differenti. Le posizioni indicate da un "*" sono posizioni conservate, mentre le posizioni indicate da un ":" indicano sostituzioni conservative tra le specie. Le posizioni indicate da un "." hanno sostituzioni non conservative in alcune specie. È stato mostrato che estensioni di amminoacidi indicate dal simbolo "@" sono altamente esposte al solvente mediante calcolo dell'area superficiale accessibile al solvente. Estensioni di amminoacidi indicate da un "+" sono state identificate come potenziali epitopi degli anticorpi elencati in **Tabella 12**. Gli amminoacidi evidenziati in grigio sono stati trovati, mediante calcolo dell'area superficiale accessibile al solvente essere sepolti quando complessati con un inibitore del sito attivo del dominio di Kunitz. Le posizioni sottolineate sono gli amminoacidi che formano la triade catalitica (His434, Asp483 e Ser578, numerazione basata sulla sequenza umana).

Le **FIGURE 11A e 11B** illustrano una analisi di competizione Biacore con epi-kal2, come qui descritto nell'Esempio 12, per gli anticorpi (i) DX-2922, e (ii) M6-D09.

La **FIGURA 12** illustra una analisi di competizione Biacore con AEBSF, come qui descritto nell'Esempio 12, per gli anticorpi (i) DX-2911, e (ii) M6-D09.

La **FIGURA 13** illustra una analisi Biacore che mostra che DX-2922 lega la callicreina plasmatica che legava chininogeno a elevato peso molecolare (HMWK).

La **FIGURA 14** illustra un grafico che mostra l'inibizione dose dipendente dell'edema da parte di X101-A01 nell'edema della zampa indotto da carragenina (CPE) nei ratti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Definizioni

Per comodità, prima dell'ulteriore descrizione della presente invenzione, sono qui definiti determinati termini impiegati nella descrizione, negli esempi e nelle rivendicazioni allegate. Altri termini vengono definiti al comparire nella descrizione.

Le forme singolari "un/uno/una" e "il/lo/la" includono i riferimenti plurali salvo altrimenti chiaramente indicato.

Il termine "agonista" come qui utilizzato intende riferirsi a un agente che mima o upregola (ad esempio potenzia o integra) la bioattività di una proteina. Un agonista può essere una proteina selvatica o suo derivato avente almeno una bioattività della proteina selvatica. Un agonista può anche essere un composto che aumenta almeno una bioattività di una proteina. Un agonista può essere anche un composto che aumenta l'interazione di un polipeptide con un'altra molecola, ad esempio, un peptide o un acido nucleico bersaglio.

"Antagonista" come qui utilizzato intende riferirsi a un agente che downregola (ad esempio sopprime o inibisce) almeno una

bioattività di una proteina. Un antagonista può essere un composto che inibisce o diminuisce l'interazione tra una proteina e un'altra molecola, ad esempio, un peptide bersaglio o un substrato enzimatico. Un antagonista può anche essere un composto che riduce la quantità di proteina espressa presente.

Il termine "anticorpo" si riferisce a una proteina che include almeno un dominio variabile immunoglobulinico (regione variabile) o sequenza di dominio variabile immunoglobulinico (regione variabile). Per esempio, un anticorpo può includere una regione variabile a catena pesante (H) (abbreviata nel presente documento come VH o HV), e una regione variabile a catena leggera (L) (abbreviata nel presente documento come VL o LV). In un altro esempio, un anticorpo include due regioni variabili a catena pesante (H) e due regioni variabili a catena leggera (L). Il termine "anticorpo" racchiude frammenti di anticorpi leganti l'antigene (per es., anticorpi a catena singola, frammenti Fab e sFab, F(ab')2, frammenti Fd, frammenti Fv, scFv, e frammenti di anticorpi di dominio (dAb) (de Wildt et al., Eur J Immunol. 1996; 26(3):629-39)) nonché anticorpi completi. Un anticorpo può avere le caratteristiche strutturali di IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (nonché loro sottotipi). Gli anticorpi possono derivare da qualsiasi fonte, ma sono preferiti il primate (primate umano e non umano) e il primatizzato.

Le regioni VH e VL possono essere ulteriormente suddivise in regioni di ipervariabilità, denominate "regioni determinanti la complementarità" ("CDR"), intervallate da regioni che sono più

conservate, denominate "regioni cornice" (FR). L'estensione della regione cornice e delle CDR è stata definita precisamente (si veda Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edizione, U.S. Department of Health and Human Services, pubblicazione NIH n. 91-3242, e Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917). Nella presente si usano le definizioni di Kabat. Ciascuna VH e VL è tipicamente composta da tre CDR e quattro FR, disposte dal terminale amminico al terminale carbossilico nel seguente ordine: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Come qui utilizzata, una "sequenza del dominio variabile immunoglobulinico" si riferisce a una sequenza amminoacidica che può formare la struttura di un dominio variabile immunoglobulinico in modo che una o più regioni CDR siano posizionate in una conformazione idonea per un sito di legame all'antigene. Per esempio, la sequenza può includere tutta o parte della sequenza amminoacidica di un dominio variabile presente in natura. Per esempio, la sequenza può omettere uno, due o più amminoacidi C o N-terminali, amminoacidi interni, può includere una o più inserzioni o amminoacidi terminali aggiuntivi, o può includere altre alterazioni. In una forma di realizzazione, un polipeptide che include sequenza del dominio variabile immunoglobulinico può associarsi con un'altra sequenza del dominio variabile immunoglobulinico per formare un sito di legame all'antigene, ad esempio, una struttura che interagisce in modo preferenziale con la callicreina plasmatica.

La catena VH o VL dell'anticorpo può inoltre includere tutta o parte di una regione costante della catena pesante o leggera, così da formare una catena di immunoglobulina pesante o leggera, rispettivamente. In una forma di realizzazione, l'anticorpo è un tetramero di due catene pesanti di immunoglobulina e due catene leggere di immunoglobulina, in cui le catene di immunoglobulina pesanti e leggere sono interconnesse da, ad esempio, ponti disolfuro. Nelle IgG, la regione costante della catena pesante include tre domini immunoglobulinici, CH1, CH2 e CH3. La regione costante di catena leggera include un dominio CL. La regione variabile delle catene pesanti e leggere contiene un dominio di legame che interagisce con un antigene. Le regioni costanti degli anticorpi tipicamente mediano il legame dell'anticorpo ai tessuti o fattori dell'ospite, incluse varie cellule del sistema immunitario (ad esempio, cellule effettrici) e il primo componente (C1q) del sistema del complemento classico. Le catene leggera dell'immunoglobulina possono essere di tipo kappa o lambda. In una forma di realizzazione, l'anticorpo è glicosilato. Un anticorpo può essere funzionale per citotossicità dipendente da anticorpi e/o citotossicità mediata dal complemento.

Una o più regioni di un anticorpo possono essere umane o effettivamente umane. Per esempio, una o più tra le regioni variabili possono essere umane o effettivamente umane. Per esempio, una o più tra le CDR possono essere umane, ad esempio, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, e/o LC CDR3. Ciascuna tra le

CDR di catena leggera (LC) e/o catena pesante (HC) può essere umana. CDR3 di HC può essere umana. Una o più tra le regioni cornice può essere umana, ad esempio, FR1, FR2, FR3, e/o FR4 della HC e/o LC. Per esempio, la regione Fc può essere umana. In una forma di realizzazione, tutte le regioni cornice sono umane, ad esempio, derivate da una cellula somatica umana, ad esempio, una cellula ematopoietica che produce immunoglobuline o una cellula non ematopoietica. In una forma di realizzazione, le sequenze umane sono sequenze di linea germinale, ad esempio codificate da un acido nucleico di linea germinale. In una forma di realizzazione, i residui della cornice (FR) di un Fab selezionato possono essere convertiti nel tipo di amminoacido del residuo corrispondente nel gene di linea germinale di primate più simile, specialmente il gene di linea germinale umano. Una o più tra le regioni costanti possono essere umane o effettivamente umane. Per esempio, almeno il 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 98, o 100% di un dominio variabile immunoglobulinico, la regione costante, i domini costanti (CHI, CH2, CH3, e/o CL1), o l'intero anticorpo possono essere umani o effettivamente umani.

Tutto o parte di un anticorpo può essere codificato da un gene di immunoglobulina o da un suo segmento. Geni esemplari di immunoglobulina umana riconosciuti includono i geni della regione costante kappa, lambda, alfa (IgA1 e IgA2), gamma (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), delta, epsilon e mu, così come i molti geni della regione variabile di immunoglobulina. Le "catene leggere" di immunoglobulina di intera

lunghezza (circa 25 KDa o circa 214 amminoacidi) sono codificate da un gene della regione variabile al NH2-terminale (circa 110 amminoacidi) e da un gene della regione costante kappa o lambda al COOH-terminale. Le "catene pesanti" di immunoglobulina di intera lunghezza (circa 50 KDa o circa 446 amminoacidi), sono analogamente codificate da un gene della regione variabile (circa 116 amminoacidi) e da uno degli altri suddetti geni della regione costante, ad esempio, gamma (che codifica circa 330 amminoacidi). La lunghezza di una HC umana varia considerevolmente poiché CDR3 di HC varia da circa 3 residui amminoacidici a oltre 35 residui amminoacidici.

L'espressione "frammento di legame all'antigene" di un anticorpo a lunghezza intera si riferisce ad uno o più frammenti di un anticorpo di intera lunghezza che mantengono la capacità di legarsi in modo specifico a un bersaglio di interesse. Esempi di frammenti di legame compresi nel termine "frammento di legame all'antigene" di un anticorpo a lunghezza intera e che mantengono la funzionalità includono (i) un frammento Fab, un frammento monovalente costituito dai domini VL, VH, CL e CH1; (ii) un frammento $F(ab')_2$, un frammento bivalente che include due frammenti Fab legati da un ponte disolfuro nella regione cerniera; (iii) un frammento Fd costituito dai domini VH e CH1; (iv) un frammento Fv costituito dai domini VL e VH di un singolo braccio di un anticorpo, (v) un frammento dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), che è costituito da un dominio VH; e (vi) una regione determinante la complementarietà isolata (CDR). Inoltre,

sebbene i due domini del frammento Fv, VL e VH, siano codificati da geni separati, possono essere uniti, usando metodi ricombinanti, da un linker sintetico che consente loro di essere realizzati come una catena a singola proteina nella quale le regioni VL e VH si accoppiano per formare molecole monovalenti note come Fv a catena singola (scFv). Vedere ad esempio i brevetti US n. 5,260,203, 4,946,778, e 4,881,175; Bird et al. (1988) Science 242:423-426; e Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883.

I frammenti anticorpali si possono ottenere usando qualsiasi tecnica appropriata incluse tecniche convenzionali note ai tecnici del ramo. L'espressione "anticorpo monospecifico" si riferisce a un anticorpo che presenta una singola specificità e affinità di legame per un particolare bersaglio, ad esempio, epitopo. Questa espressione include un "anticorpo monoclonale" o "composizione di anticorpi monoclonali" che come qui utilizzata si riferisce a una preparazione di anticorpi o loro frammenti di singola composizione molecolare, a prescindere da come l'anticorpo è stato generato.

Gli anticorpi sono "resi germinali" invertendo uno o più amminoacidi non di linea germinale nelle regioni cornice nei corrispondenti amminoacidi di linea germinale dell'anticorpo, purché le proprietà di legame siano sostanzialmente mantenute.

La costante di inibizione (Ki) fornisce una misura della potenza dell'inibitore; si tratta della concentrazione di inibitore necessaria per ridurre l'attività enzimatica della metà e non dipende dalle

concentrazioni di enzima o di substrato. La Ki apparente ($K_{i,app}$) si ottiene a diverse concentrazioni di substrato misurando l'effetto inibitorio di diverse concentrazioni di inibitore (ad esempio proteina che lega l'inibitore) sulla misura della reazione (ad esempio attività enzimatica); L'interpolazione della variazione della costante di velocità di pseudo-primo ordine in funzione della concentrazione di inibitore nell'equazione di Morrison (Equazione 1) fornisce una stima del valore di Ki apparente. La Ki si ottiene dall'intercetta y estratta da una analisi di regressione lineare di un grafico di Ki,app rispetto alla concentrazione di substrato.

$$v = v_o - v_o\left(\frac{\left(K_{i,app} + I + E\right) - \sqrt{\left(K_{i,app} + I + E\right)^2 - 4 \cdot I \cdot E}}{2 \cdot E}\right)$$

Equazione1

Dove v = velocità misurata; v_0 = velocità in assenza di inibitore; $K_{i,app}$ = costante di inibizione apparente; I = concentrazione totale di inibitore; e E = concentrazione totale di enzima.

Come qui utilizzata, "affinità di legame" si riferisce alla costante di associazione apparente o K_A. La K_A è il reciproco della costante di dissociazione (K_D). Una proteina di legame può, per esempio, avere una affinità di legame di almeno 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10} e 10^{11} M^{-1} per una particolare molecola bersaglio, ad esempio callicreina plasmatica. Il legame con affinità più elevata di una proteina di legame a un primo bersaglio rispetto a un secondo bersaglio può essere indicato da una K_A più alta (o da una K_D con un valore numerico

inferiore) per il legame del primo bersaglio rispetto alla K_A (o K_D con valore numerico) per il legame al secondo bersaglio. In tali casi, la proteina di legame ha specificità per il primo bersaglio (ad esempio una proteina in una prima conformazione o suo mimetico) rispetto al secondo bersaglio (ad esempio la stessa proteina in una seconda conformazione o suo mimetico; o una seconda proteina). Le differenze nell'affinità di legame (ad esempio per specificità o altri confronti) possono essere almeno di 1,5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37,5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10.000 o 10^5 volte.

L'affinità di legame può essere determinata attraverso una varietà di metodi inclusa dialisi all'equilibrio, legame all'equilibrio, gel filtrazione, ELISA, risonanza plasmonica di superficie o spettroscopia (ad esempio usando un saggio a fluorescenza). Condizioni esemplari per valutare l'affinità di legame sono in tampone HBS-P (HEPES 10 mM pH7,4, NaCl 150 mM, tensioattivo P20 0,005% (v/v)). Queste tecniche possono essere usate per misurare la concentrazione di proteina di legame legata e libera in funzione della concentrazione di proteina di legame (o bersaglio). La concentrazione di proteina di legame legata ([Legata]) si correla alla concentrazione di proteina di legame libera ([Libera]) e alla concentrazione dei siti di legame per la proteina di legame sul bersaglio dove (N) è il numero dei siti di legame per molecola bersaglio con la seguente equazione:

$$[\text{Legata}] = N \cdot [\text{Libera}]/((1/K_A) + [\text{Libera}])$$

Non è sempre necessario tuttavia realizzare una determinazione esatta della K_A, poiché a volte è sufficiente ottenere una misura quantitativa dell'affinità, ad esempio, determinata usando un metodo come analisi ELISA o FACS, è proporzionale a K_A, e quindi può essere usata per confronti, come determinare se una affinità più elevata è, ad esempio, di 2 volte più elevata, per ottenere una misura qualitativa dell'affinità, o per ottenere una conseguenza dell'affinità, ad esempio, attraverso l'attività in un saggio funzionale, ad esempio un saggio *in vitro* o *in vivo*.

L'espressione "proteina di legame" si riferisce a una proteina che è in grado di interagire con una molecola bersaglio. Questa espressione è usata in modo intercambiabile con "ligando". Una "proteina che lega la callicreina plasmatica" si riferisce a una proteina che è in grado di interagire con (ad esempio legare) la callicreina plasmatica, e include, in particolare, proteine che interagiscono in maniera preferenziale o specifica con e/o inibiscono la callicreina plasmatica. Una proteina inibisce la callicreina plasmatica se causa una diminuzione dell'attività della callicreina plasmatica in confronto all'attività della callicreina plasmatica in assenza della proteina nelle stesse condizioni. In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo.

Una "sostituzione amminoacidica conservativa" è tale per cui il residuo amminoacidico è rimpiazzato con un residuo amminoacidico avente una catena laterale simile. Sono state definite nell'arte famiglie

di residui amminoacidici aventi catene laterali simili. Queste famiglie includono amminoacidi con catene laterali basiche (ad esempio, lisina, arginina, istidina), catene laterali acide (ad esempio, acido aspartico, acido glutammico), catene laterali polari non cariche (ad esempio, glicina, asparagina, glutammina, serina, treonina, tirosina, cisteina), catene laterali non polari (ad esempio, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano), catene laterali beta-ramificate (ad esempio, treonina, valina, isoleucina) e catene laterali aromatiche (ad esempio, tirosina, fenilalanina, triptofano, istidina).

È possibile che uno o più residui amminoacidici della cornice e/o CDR di una proteina di legame includano una o più mutazioni (ad esempio sostituzioni (ad esempio sostituzioni conservative o sostituzioni di amminoacidi non essenziali), inserzioni o delezioni) rispetto a una proteina di legame qui descritta. Una proteina che lega la callicreina plasmatica può avere mutazioni (ad esempio sostituzioni (ad esempio sostituzioni conservative o sostituzioni di amminoacidi non essenziali), inserzioni o delezioni) (ad esempio almeno una, due, tre o quattro e/o meno di 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 mutazioni) rispetto a una proteina di legame qui descritta, ad esempio mutazioni che non hanno un effetto sostanziale sulla funzione della proteina. Le mutazioni possono essere presenti nelle regioni cornice, CDR e/o regioni costanti. A volte, le mutazioni sono presenti in una regione cornice. A volte, le mutazioni sono presenti in una CDR. In alcune forme di realizzazione,

le mutazioni sono presenti in una regione costante. Il fatto che una sostituzione sarà o meno tollerata, ovvero non influenzerà negativamente le proprietà biologiche, come l'attività di legame, può essere predetto, ad esempio, valutando se la mutazione è conservativa attraverso il metodo di Bowie, et al. (1990) Science 247:1306-1310.

Le sequenze di motivi di biopolimeri possono includere posizioni che possono essere amminoacidi variati. Per esempio, il simbolo "X" in un tale contesto si riferisce in generale a qualsiasi amminoacido (ad esempio qualsiasi tra i venti amminoacidi naturali) salvo altrimenti specificato, ad esempio, per riferirsi a qualsiasi amminoacido non cisteina. Altri amminoacidi consentiti possono essere indicati anche per esempio usando parentesi e barre. Per esempio "(A/W/F/N/Q)" significa che alanina, triptofano, fenilalanina, asparagina e glutammina sono consentiti in quella particolare posizione.

Una regione variabile immunoglobulinica "effettivamente umana" è una regione variabile immunoglobulinica che include un numero sufficiente di posizioni amminoacidiche della cornice umane in modo che la regione variabile immunoglobulinica non inneschi una risposta immunogena in un essere umano normale. Un anticorpo "effettivamente umano" è un anticorpo che include un numero sufficiente di posizioni amminoacidiche umane in modo che l'anticorpo non inneschi una risposta immunogena in un essere umano normale.

Un "epitopo" si riferisce al sito su un composto bersaglio che è legato da una proteina di legame (ad esempio, un anticorpo come un

Fab o un anticorpo a lunghezza intera). Nel caso in cui il composto bersaglio sia una proteina, il sito può essere composto interamente da componenti di amminoacidi, interamente composto da modificazioni chimiche di amminoacidi della proteina (ad esempio gruppi funzionali glicosile) o composto da loro combinazioni. Gli epitopi che si sovrappongono includono almeno un residuo amminoacidico, gruppo glicosile, gruppo fosfato, gruppo solfato o altra caratteristica molecolare comune.

Una prima proteina di legame (ad esempio, anticorpo) "lega lo stesso epitopo" di una seconda proteina di legame (ad esempio, anticorpo) se la prima proteina di legame lega lo stesso sito su un composto bersaglio della seconda proteina di legame, o lega un sito che si sovrappone (ad esempio sovrapposizione del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%, ad esempio in termini di sequenza amminoacidica o altra caratteristica molecolare (ad esempio gruppo glicosile, gruppo fosfato, o gruppo solfato)) al sito che lega la seconda proteina di legame.

Una prima proteina di legame (ad esempio, anticorpo) "compete per il legame" con una seconda proteina di legame (ad esempio, anticorpo) se il legame della prima proteina di legame al suo epitopo diminuisce (ad esempio del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, o più) la quantità della seconda proteina di legame che lega il suo epitopo. La competizione può essere diretta (ad esempio, la prima proteina di legame lega un epitopo che è lo stesso, o

si sovrappone con, l'epitopo trovato dalla seconda proteina di legame) o indiretta (ad esempio il legame della prima proteina di legame causa un cambiamento sterico nel composto bersaglio che diminuisce la capacità della seconda proteina di legame di legare il suo epitopo).

I calcoli di "omologia" o "identità di sequenza" tra due sequenze (i termini sono utilizzati in modo intercambiabile nel presente documento) sono eseguiti come segue. Le sequenze sono allineate ai fini di un confronto ottimale (per esempio dei *gap* possono essere introdotti in una o entrambe una prima e una seconda sequenza amminoacidica o di acido nucleico per un allineamento ottimale e le sequenze non omologhe possono essere ignorate ai fini del confronto). L'allineamento ottimale è determinato come il miglior punteggio usando il programma GAP nel pacchetto software GCG con una matrice di punteggio Blossum 62 con una penalità per i gap di 12, una penalità per l'estensione dei gap di 4, e una penalità per lo spostamento dei gap di 5. I residui amminoacidici o i nucleotidi nelle corrispondenti posizioni amminoacidiche o posizioni nucleotidiche vengono poi confrontati. Quando una posizione nella prima sequenza è occupata dallo stesso residuo amminoacidico o nucleotidico come la posizione corrispondente nella seconda sequenza, allora le molecole sono identiche in quella posizione (come utilizzato nel presente documento l'"identità" amminoacidica o dell'acido nucleico è equivalente all'"omologia" amminoacidica o dell'acido nucleico). La percentuale di identità tra le

due sequenze è una funzione del numero di posizioni identiche condivise dalle sequenze.

In una forma di realizzazione preferita, la lunghezza di una sequenza di riferimento allineata ai fini di confronto è almeno il 30%, preferibilmente almeno il 40%, più preferibilmente almeno il 50%, ancor più preferibilmente almeno il 60%, e ancor più preferibilmente almeno il 70%, 80%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 100% della lunghezza della sequenza di riferimento. Per esempio, la sequenza di riferimento può essere della lunghezza della sequenza del dominio variabile immunoglobulinico.

Una regione variabile immunoglobulinica "umanizzata" è una regione variabile immunoglobulinica che è modificata per includere un numero sufficiente di posizioni amminoacidiche della cornice umane in modo che la regione variabile immunoglobulinica non inneschi una risposta immunogena in un essere umano normale. Descrizioni di immunoglobuline "umanizzate" includono, per esempio, U.S. 6,407,213 e U.S. 5,693,762.

Come qui utilizzata, l'espressione "ibrida in condizioni di bassa stringenza, media stringenza o elevata stringenza o stringenza molto elevata" descrive condizioni per ibridazione e lavaggio. Una guida per eseguire reazioni di ibridazione può essere reperita in Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Metodi acquosi e non acquosi sono descritti in quel riferimento ed entrambi possono essere utilizzati. Condizioni di ibridazione specifiche

cui si fa qui riferimento sono le seguenti: (1) condizioni di ibridazione a bassa stringenza in 6X cloruro di sodio/citrato di sodio (SSC) a circa 45 °C, cui seguono due lavaggi in 0,2X SSC, 0,1% di SDS almeno a 50 °C (la temperatura dei lavaggi può essere aumentata fino a 55 °C per condizioni di bassa stringenza); (2) condizioni di ibridazione a media stringenza in 6X SSC a circa 45 °C, cui seguono uno o più lavaggi in 0,2X SSC, 0,1% di SDS a 60 °C; (3) condizioni di ibridazione a elevata stringenza in 6X SSC a circa 45 °C, cui seguono uno o più lavaggi in 0,2X SSC, 0,1% di SDS a 65 °C; e (4) condizioni di ibridazione a stringenza molto elevata sono 0,5 M di fosfato di sodio, 7% di SDS a 65 °C, cui seguono uno o più lavaggi a 0,2X SSC, 1% di SDS a 65 °C. Le di ibridazione a stringenza molto elevata (4) sono le condizioni preferite e quelle si dovrebbero utilizzare, salvo altrimenti specificato. La divulgazione include acidi nucleici che ibridano con stringenza bassa, media, elevata o molto elevata a un acido nucleico qui descritto o a un suo complemento, ad esempio, acidi nucleici che codificano una proteina di legame qui descritta. Gli acidi nucleici possono essere della stessa lunghezza o entro il 30, 20 o 10% della lunghezza dell'acido nucleico di riferimento. L'acido nucleico può corrispondere a una regione codificante una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico qui descritta.

Una "composizione isolata" si riferisce a una composizione che viene rimossa da almeno il 90% di almeno un componente di un campione naturale da cui la composizione isolata può essere ottenuta.

Le composizioni prodotte artificialmente o naturalmente possono essere "composizioni di almeno" un determinato grado di purezza se le specie o la popolazione di specie di interesse è pura almeno al 5, 10, 25, 50, 75, 80, 90, 92, 95, 98, o 99% in base a peso-peso.

Una proteina "isolata" si riferisce a una proteina che viene rimossa da almeno il 90% di almeno un componente di un campione naturale da cui la proteina isolata può essere ottenuta. Le proteine possono essere "di almeno" un determinato grado di purezza se le specie o la popolazione di specie di interesse è pura almeno al 5, 10, 25, 50, 75, 80, 90, 92, 95, 98, o 99% in base a peso-peso.

Il termine "modulatore" si riferisce a un polipeptide, acido nucleico, macromolecola, complesso, molecola, piccola molecola, composto, specie o simili (presente o non presente in natura) o un estratto costituito da materiali biologici come batteri, piante, funghi o cellule o tessuti animali, che può essere in grado di causare modulazione. I modulatori possono essere valutati per la potenziale attività come inibitori o attivatori (direttamente o indirettamente) di una proprietà funzionale, attività o processo biologico, o loro combinazione (ad esempio agonista, antagonista parziale, agonista parziale, agonista inverso, antagonista, agenti antimicrobici, inibitori di infezione o proliferazione microbica e simili) mediante inclusione in saggi. In tali saggi, possono essere sottoposti a screening molti modulatori in una volta. L'attività di un modulatore può essere nota, ignota o parzialmente nota.

Un residuo amminoacidico "non essenziale" è un residuo che può essere alterato dalla sequenza selvatica dell'agente di legame, ad esempio l'anticorpo, senza abolire o più preferibilmente, senza alterare sostanzialmente una attività biologica, mentre cambiare un residuo amminoacidico "essenziale" genera una perdita sostanziale di attività.

Un "paziente", "soggetto" o "ospite" (questi termini sono usati qui in modo intercambiabile) da trattare mediante il metodo in oggetto può significare un essere umano o un animale non umano.

I termini "precallicreina" e "precallicreina plasmatica" sono usati qui in modo intercambiabile e si riferiscono alla forma zimogeno della callicreina plasmatica attiva, che è nota anche come precallicreina.

Il termine "prevenzione" o "prevenire" una malattia in un soggetto si riferisce a sottoporre il soggetto a un trattamento farmaceutico, ad esempio la somministrazione di un farmaco, in modo che almeno un sintomo della malattia venga prevenuto, vale a dire, somministrato prima della manifestazione clinica della condizione indesiderata (ad esempio malattia o altro stato indesiderato dell'animale ospite) in modo che esso protegga l'ospite dallo sviluppare la condizione indesiderata. Ci si può riferire a "prevenzione" di una malattia come "profilassi" o "trattamento profilattico".

Come qui utilizzata, l'espressione "sostanzialmente identico" (o "sostanzialmente omologo") viene qui utilizzato in riferimento a una prima sequenza amminoacidica o di acido nucleico che contiene un numero sufficiente di residui amminoacidici o nucleotidi identici o

equivalenti (ad esempio con una catena laterale simile, ad esempio sostituzioni amminoacidiche conservative) a una seconda sequenza amminoacidica o di acido nucleico in modo che la prima e la seconda sequenza amminoacidica o di acido nucleico abbiano (o codifichino proteine aventi) attività simili, ad esempio, una attività di legame, una preferenza di legame o una attività biologica. Nel caso di anticorpi, il secondo anticorpo ha la stessa specificità e ha almeno il 50%, almeno il 25% o almeno il 10% dell'affinità relativa allo stesso antigene.

Sequenze simili o omologhe (ad esempio, almeno circa l'85% di identità di sequenza) alle sequenze divulgate nel presente documento sono anche parte di questa domanda. In alcune forme di realizzazione, l'identità di sequenza può essere circa l'85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o superiore. In alcune forme di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica può avere circa l'85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o più di identità di sequenza a una proteina di legame qui descritta. In alcune forme di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica può avere circa l'85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o più di identità di sequenza nelle regioni cornice di HC e/o LC (ad esempio FR 1, 2, 3, e/o 4 di HC e/o LC) a una proteina di legame qui descritta. In alcune forme di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica può avere circa l'85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o più di identità di sequenza nelle CDR di HC e/o LC (ad esempio CDR1, 2, e/o 3 di HC

e/o LC) a una proteina di legame qui descritta. In alcune forme di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica può avere circa l'85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o più di identità di sequenza nella regione costante (ad esempio CH1, CH2, CH3, e/o CL1) a una proteina di legame qui descritta.

In aggiunta, l'identità sostanziale esiste quando i segmenti di acido nucleico ibrideranno in condizioni di ibridazione selettive (ad esempio, condizioni di ibridazione altamente stringenti), al complemento del filamento. Gli acidi nucleici possono essere presenti in cellule intere, in un lisato cellulare, o in una forma parzialmente purificata o sostanzialmente pura.

La significatività statistica può essere determinata attraverso un metodo noto nell'arte. Test statistici esemplari includono: il test T di Student, il test U non parametrico di Mann Whitney e il test statistico non parametrico di Wilcoxon. Alcuni rapporti statisticamente significativi hanno un valore P inferiore a 0,05 o 0,02. Proteine di legame particolari possono mostrare una differenza, ad esempio, nella specificità o nel legame che sono statisticamente significative (ad esempio valore P < 0,05 o 0,02). I termini "indurre", "inibire", "potenziare", "elevare", "aumentare", "diminuire" o simili, ad esempio, che denotano differenze quantitative o qualitative distinguibili tra due stati, possono riferirsi a una differenza, ad esempio una differenza statisticamente significativa, tra i due stati.

Un "dosaggio terapeuticamente efficace" modula preferibilmente un parametro misurabile, ad esempio, attività di callicreina plasmatica, di un grado statisticamente significativo o almeno di circa il 20%, più preferibilmente almeno del 40%, ancora più preferibilmente almeno del 60% e ancora più preferibilmente di almeno circa l'80% rispetto a soggetti non trattati. La capacità di un composto di modulare un parametro misurabile, ad esempio, un parametro associato a malattia, può essere valutata in un sistema modello animale predittivo dell'efficacia in disturbi e condizioni umane, ad esempio artrite reumatoide o mucosite orale. In alternativa, questa proprietà di una composizione può essere valutata esaminando la capacità del composto di modulare un parametro in vitro.

"Trattare" una malattia (o condizione) in un soggetto o "trattare" un soggetto avente una malattia si riferisce a sottoporre il soggetto a un trattamento farmaceutico, ad esempio, la somministrazione di un farmaco, in modo che almeno un sintomo della malattia sia curato, alleviato o diminuito.

Il termine "prevenire" una malattia in un soggetto si riferisce a sottoporre il soggetto a un trattamento farmaceutico, ad esempio la somministrazione di un farmaco, in modo che almeno un sintomo della malattia venga prevenuto, vale a dire, somministrato prima della manifestazione clinica della condizione indesiderata (ad esempio malattia o altro stato indesiderato dell'animale ospite) in modo che esso protegga l'ospite dallo sviluppare la condizione indesiderata. Ci si può

riferire a "prevenzione" di una malattia come "profilassi" o "trattamento profilattico".

Una "quantità profilatticamente efficace" si riferisce a una quantità efficace, ai dosaggi e per periodi di tempo necessari, per raggiungere il desiderato risultato profilattico. Tipicamente, dal momento che una dose profilattica è usata in soggetti prima o in una fase precoce della malattia, una quantità profilatticamente efficace sarà inferiore alla quantità terapeuticamente efficace.

Come qui utilizzato, il termine "DX-2922" come usato in modo intercambiabile con il termine "X101-A01". Altre varianti di questo anticorpo sono descritte di seguito.

Identificazione dell'anticorpo	Descrizione
X63-G06	Fab non reso germinale scoperto usando ROLIC, HC uguale ma LC diversa da M160-G12
X81-B01	IgG reso germinale prodotto in cellule HEK 293T
X101-A01	IgG reso germinale prodotto in cellule CHO, stessa sequenza di HC e di LC di X81-B01
DX-2922	Nomenclatura alternativa per X101-A01

Proteine che legano la callicreina plasmatica

Le proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere a lunghezza intera (ad esempio una IgG (ad esempio, una IgG1,

IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgA (ad esempio, IgAl, IgA2), IgD, e IgE) o possono includere un frammento che lega l'antigene (ad esempio, un frammento Fab, F(ab')2 o scFv. La proteina di legame può includere immunoglobuline con due catene pesanti e immunoglobuline con due catene leggere o può essere un anticorpo a catena singola. Le proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere proteine ricombinanti come anticorpi umanizzati, sottoposti a innesto di CDR, chimerici, deimmunizzati o generati *in vitro* e possono includere facoltativamente regioni costanti derivate da sequenze immunoglobuliniche di linea germinale umane. In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è un anticorpo monoclonale.

In un aspetto, la divulgazione presenta una proteina (ad esempio una proteina isolata) che lega la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina) e include almeno una regione variabile immunoglobulinica. Per esempio, la proteina include una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante (HC) e/o una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera (LC). In una forma di realizzazione, la proteina lega e inibisce la callicreina plasmatica, ad esempio, callicreina plasmatica umana e/o callicreina murina.

La proteina può includere una o più tra le seguenti caratteristiche: (a) una CDR umana o regione cornice umana; (b) la

sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di HC qui descritto; (c) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una o più (ad esempio, 1, 2, o 3) CDR che sono identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a una CDR di un dominio variabile di LC qui descritto; (d) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (e) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC è identica almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% a un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); (f) la proteina lega un epitopo legato da una proteina qui descritta, o compete per il legame con una proteina qui descritta; (g) una CDR di primate o una regione cornice di primate; (h) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR1 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2 o 3 amminoacidi dalla CDR1 di un dominio variabile di HC qui descritto; (i) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR2 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 amminoacidi dalla CDR2 di un dominio variabile di HC qui descritto; (j) la sequenza del dominio

variabile immunoglobulinico di HC comprende una CDR3 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, o 6 amminoacidi dalla CDR3 di un dominio variabile di HC qui descritto; (k) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR1 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, o 5

amminoacidi dalla CDR1 di un dominio variabile di LC qui descritto; (1) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR2 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, o 4 amminoacidi dalla CDR2 di un dominio variabile di LC qui descritto; (m) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC comprende una CDR3 che differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, o 5 amminoacidi dalla CDR3 di un dominio variabile di LC qui descritto; (n) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di LC differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 amminoacidi da un dominio variabile di LC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR); e (o) la sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di HC differisce per almeno un amminoacido ma non per più di 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 amminoacidi da un dominio variabile di HC qui descritto (ad esempio complessivamente o nelle regioni cornice o CDR).

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere una proteina isolata (ad esempio priva almeno per il 70, 80, 90, 95, o 99% di

altre proteine). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica, o sue composizioni, è isolata da frammenti del clivaggio di anticorpi (ad esempio DX-2922 clivato) che sono inattivi o parzialmente attivi (ad esempio legano la callicreina plasmatica con una Ki,app di 5000 nM o più) rispetto alla proteina che lega la callicreina plasmatica. Per esempio, la proteina che lega la callicreina plasmatica è priva almeno per il 70% di tali frammenti del clivaggio di anticorpi; in altre forme di realizzazione la proteina di legame è priva almeno per l'80%, almeno 90%, almeno 95%, almeno 99% o persino 100% da frammenti del clivaggio di anticorpi che sono inattivi o parzialmente attivi.

La proteina che lega la callicreina plasmatica è priva può inibire inoltre la callicreina plasmatica, ad esempio callicreina plasmatica umana.

In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica non lega la precallicreina (ad esempio precallicreina umana e/o murina) ma lega la forma attiva della callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina murina).

In determinate forme di realizzazione, la proteina lega presso, o nelle vicinanze del, sito attivo del dominio catalitico di callicreina plasmatica, o un suo frammento, o lega un epitopo che si sovrappone con il sito attivo della callicreina plasmatica.

In alcuni aspetti, la proteina lega lo stesso epitopo o compete per il legame con una proteina qui descritta.

A volte, la proteina compete o lega lo stesso epitopo di M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega (ad esempio le posizioni sulla callicreina plasmatica corrispondenti a) C1, C2, C3, C4, C5, C6, o C7 del peptide CLIPS, o più di uno di questi peptidi, ad esempio la proteina lega C5 e C6. I peptidi CLIPS C1-C7 sono peptidi nella *callicreina plasmatica identificati da mappatura degli epitopi di* CLIPS (si vedano le Figure 9 e 10A-10C). C1 corrisponde alle posizioni 55-67 del dominio catalitico, C2 alle posizioni 81-94, C3 alle posizioni 101-108, C4 alle posizioni 137-151, C5 alle posizioni 162-178, C6 alle posizioni 186-197, e C7 alle posizioni 214-217 di callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega un epitopo mostrato in Figura 9.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi che formano la triade catalitica della callicreina plasmatica: His434, Asp483, e/o Ser578 (numerazione basata sulla sequenza umana).

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi tra: Arg551, Gln553, Tyr555, Thr558, e/o Arg560

(numerazione basata sulla sequenza umana). In alcune forme di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica lega uno o più amminoacidi tra: S478, N481, S525, e K526 (numerazione basata sulla sequenza umana di callicreina).

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega uno o più amminoacidi tra Ser479, Tyr563, e/o Asp585 (numerazione basata sulla sequenza umana).

La tasca del sito attivo della callicreina plasmatica contiene tre amminoacidi che formano la triade catalitica (His434, Asp483, e Ser578) e determinano l'idrolisi enzimatica del substrato legato (i residui della triade catalitica sono sottolineati in Figura 10). I peptidi selezionati per l'analisi della mappatura degli epitopi di CLIPS sono stati determinati essere accessibili alla superficie e formano o circondano la prossimità del sito attivo. Il peptide C1 contiene la istidina 434 del sito attivo. Il peptide C3 contiene l'aspartato 483 del sito attivo. Il peptide C6 contiene la serina 578 del sito attivo. È possibile che un anticorpo leghi gli amminoacidi esposti sulla superficie che sono discontinui nella sequenza amminoacidica. Per esempio, mediante analisi CLIPS, X81-B01 sembra legare i peptidi C2, C3, C5 e C6.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega un epitopo che include uno o più amminoacidi dal peptide C1, peptide C2, peptide C3, peptide C4, peptide C5, peptide C6, o peptide C7 di CLIPS.

In alcune forme di realizzazione, la proteina lega un epitopo che include amminoacidi da almeno 2 diversi peptidi CLIPS, ad esempio, da

almeno due tra peptide C1, peptide C2, peptide C3, peptide C4, peptide C5, peptide C6, o peptide C7 di CLIPS.

La proteina può legare la callicreina plasmatica, ad esempio callicreina plasmatica umana, con una affinità di legame di almeno 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10} e 10^{11} M^{-1}. In una forma di realizzazione, la proteina lega la callicreina plasmatica umana con una K_{off} più lenta di 1 × 10^{-3}, 5 × 10^{-4} s^{-1}, o 1 × 10^{-4} s^{-1}. In una forma di realizzazione, la proteina lega la callicreina plasmatica umana con una K_{on} più veloce di 1 × 10^2, 1 × 10^3, o 5 × 10^3 $M^{-1}s^{-1}$. In una forma di realizzazione, la proteina lega la callicreina plasmatica, ma non lega la c tissutale e/o la precallicreina plasmatica (ad esempio la proteina lega la callicreina tissutale e/o la precallicreina plasmatica in modo meno efficace (ad esempio 5, 10, 50, 100, o 1000 volte meno o per niente, ad esempio, rispetto a un controllo negativo) rispetto a come lega la callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione, la proteina inibisce l'attività della callicreina plasmatica, ad esempio con una Ki inferiore a 10^{-5}, 10-^{6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}, e 10^{-10} M. La proteina può avere, per esempio, una IC50 inferiore a 100 nM, 10 nM, 1, 0.5, o 0.2 nM. Per esempio, la proteina può modulare l'attività della callicreina plasmatica, nonché la produzione di Fattore XIIa (ad esempio dal Fattore XII) e/o bradichinina (ad esempio da chininogeno a elevato peso molecolare (HMWK)). La proteina può inibire l'attività della callicreina plasmatica, e/o la produzione di Fattore XIIa (ad esempio dal Fattore XII) e/o bradichinina

(ad esempio da chininogeno a elevato peso molecolare (HMWK)). L'affinità della proteina per la callicreina plasmatica umana può essere caratterizzata da una K_D inferiore a 100 nm, inferiore a 10 nM, inferiore a 5 nM, inferiore a 1 nM, inferiore a 0,5 nM. In una forma di realizzazione, la proteina inibisce la callicreina plasmatica, ma non inibisce la callicreina tissutale (ad esempio la proteina inibisce la callicreina tissutale in modo meno efficace (ad esempio 5, 10, 50, 100, o 1000 volte meno o per niente, ad esempio, rispetto a un controllo negativo) rispetto a come inibisce la callicreina plasmatica.

In alcune forme di realizzazione, la proteina ha una costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$) inferiore a 1000, 500, 100, 5, 1, 0,5 o 0,2 nM.

Le proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere anticorpi. Gli anticorpi che legano la callicreina plasmatica possono avere le loro sequenze del dominio variabile di HC e LC incluse in un singolo polipeptide (ad esempio svFv) o su polipeptidi differenti (ad esempio IgG o Fab).

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le catene leggere e pesanti degli anticorpi selezionati dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08 X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, DX-2922, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

In una forma di realizzazione preferita, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente la catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08 X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente le regioni variabili anticorpali leggere e pesanti di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-X67, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena pesante di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

La proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una regione variabile anticorpale di catena leggera di un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in: M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, e M145-D11.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene pesanti che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

A volte, la proteina è un anticorpo (ad esempio un anticorpo umano) avente una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena pesante e una o più (ad esempio 1, 2 o 3) CDR di catena leggera selezionate dalle CDR corrispondenti del gruppo di catene leggere che consiste in

M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 e M35-G04.

In una forma di realizzazione, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti della stessa catena polipeptidica. In un altro, le sequenze del dominio variabile di HC e LC sono componenti di catene polipeptidiche differenti. Per esempio, la proteina è una IgG., ad esempio, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. La proteina può essere un Fab solubile. In altre implementazioni la proteina include un Fab2', scFv, minibody, fusione scFv::Fc, fusione Fab::HSA, fusione HSA::Fab, fusione Fab::HSA::Fab o altra molecola che comprende il sito che si combina con l'antigene di una delle proteine di legame qui. Le regioni VH e VL di questi Fab possono essere fornite come IgG, Fab, Fab2, Fab2', scFv, Fab PEGilato, scFv PEGilato, Fab2 PEGilato, VH::CH1::HSA+LC, HSA::VH::CH1+LC, LC::HSA + VH::CH1, HSA::LC + VH::CH1, o altra costruzione appropriata.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo umano o umanizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo umano, ad esempio, tutte le regioni cornice umane, o regioni cornice identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% alle regioni cornice umane. In una forma di realizzazione, la proteina include

un dominio Fc umano, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc umano.

In una forma di realizzazione, la proteina è un anticorpo di primate o primatizzato o è non immunogena in un essere umano. Per esempio, la proteina include una o più regioni cornice di anticorpo di primate, ad esempio, tutte le regioni cornice di primate, o regioni cornice identiche almeno per l'85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% alle regioni cornice di primate. In una forma di realizzazione, la proteina include un dominio Fc di primate, o un dominio Fc che è identico almeno al 95, 96, 97, 98, o 99% a un dominio Fc di primate. "Primate" include esseri umani (*Homo sapiens*), scimpanzé (*Pan troglodytes* e *Pan paniscus* (bonobo)), gorilla (*Gorilla gorilla*), gibboni, scimmie, lemuri, aye-aye (Daubentonia madagascariensis), e tarsidi.

In alcune forme di realizzazione, l'affinità dell'anticorpo di primate per la callicreina plasmatica umana è caratterizzata da una KD inferiore a 1000, 500, 100, 10, 5, 1, 0.5 nM, ad esempio, inferiore a 10 nM, inferiore a 1 nM, o inferiore a 0,5 nM.

In determinate forme di realizzazione, la proteina non include sequenze derivanti da topi o conigli (ad esempio non è un anticorpo murino o di coniglio).

In alcuni aspetti, la divulgazione fornisce l'uso di proteine (ad esempio proteine di legame, ad esempio anticorpi) (ad esempio le proteine qui descritte) che legano la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana) e includono almeno una regione variabile

immunoglobulinica in metodi per trattare (o prevenire) un disturbo o una condizione associata a callicreina plasmatica. Per esempio, la proteina che lega la callicreina plasmatica include una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante (HC) e una sequenza del dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera (LC). Viene qui descritta una serie di proteine che legano la callicreina plasmatica esemplari.

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere una proteina isolata (ad esempio priva almeno per il 70, 80, 90, 95, o 99% di altre proteine).

La proteina che lega la callicreina plasmatica è priva può inibire inoltre la callicreina plasmatica, ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina. In alcune forme di realizzazione, può essere preferito avere una proteina che lega la callicreina plasmatica che lega la callicreina plasmatica sia umana sia murina, poiché l'efficacia di questi anticorpi può essere testata in un modello nel topo.

Callicreina plasmatica

Sequenze esemplificative di callicreina plasmatica nei confronti delle quali possono essere sviluppate proteine che legano la callicreina plasmatica possono includere sequenze amminoacidiche di callicreina plasmatica umana, di topo o ratto, una sequenza che è identica all'80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% a una di queste sequenze, o un suo frammento, ad esempio, di una sequenza fornita di seguito.

La sequenza di callicreina plasmatica umana che è stata usta nelle selezioni e nel successivo screening è mostrata di seguito (numero di accesso NP_000883.2). La callicreina plasmatica umana (86 kDa) che è stata usata è stata purificata dal plasma umano e attivata con il fattore XIIa da un fornitore commerciale. Il Fattore XIIa attiva la precallicreina clivando la sequenza del polipeptide su un singolo sito (tra Arg371-Ile372, sito di clivaggio marcato con "/" nella sequenza di seguito) per generare callicreina plasmatica attiva, che quindi consiste in due polipeptidi collegati da ponti disolfuro; una catena pesante di circa 52 kDa e un dominio catalitica di circa 34 kDa [Colman e Schmaier, (1997) "Contact System: A Vascular Biology Modulator With Anticoagulant, Profibrinolytic, Antiadhesive, and Proinflammatory Attributes" Blood, 90, 3819-3843]

GCLTQLYENAFFRGGDVASMYTPNAQYCQMRCTFHPRCLLFSFLPASSINDMEKRFGCFLKDSVTGTLPKV
HRTGAVSGHSLKQCGHQISACHRDIYKGVDMRGVNFNVSKVSSVEECQKRCTSNIRCQFFSYATQTFHKAE
YRNNCLLKYSPGGTPTAIKVLSNVESGFSLKPCALSEIGCHMNIFQHLAFSDVDVARVLTPDAFVCRTICT
YHPNCLFFTFYTNVWKIESQRNVCLLKTSESGTPSSSTPQENTISGYSLLTCKRTLPEPCHSKIYPGVDFG
GEELNVTFVKGVNVCQETCTKMIRCQFFTYSLLPEDCKEEKCKCFLRLSMDGSPTRIAYGTQGSSGYSLRL
CNTGDNSVCTTKTSTR/IVGGTNSSWGEWPWQVSLQVKLTAQRHLCGGSLIGHQWVLTAAHCFDGLPLQDV
WRIYSGILNLSDITKDTPFSQIKEIIIHQNYKVSEGNHDIALIKLQAPLNYTEFQKPICLPSKGDTSTIYT
NCWVTGWGFSKEKGEIQNILQKVNIPLVTNEECQKRYQDYKITQRMVCAGYKEGGKDACKGDSGGPLVCKH
NGMWRLVGITSWGEGCARREQPGVYTKVAEYMDWILEKTQSSDGKAQMQSPA

Le sequenze amminoacidiche di precallicreina umana, di topo e ratto e le sequenze di mRNA codificanti le stesse, sono illustrate di seguito. Le sequenze della precallicreina sono uguali alla callicreina plasmatica, a eccezione del fatto che la callicreina plasmatica attiva (pKal) ha la singola catena polipeptidica clivata in una singola posizione (indicata dal "/") per generare due catene. Le sequenze fornite di seguito sono sequenze intere che includono le sequenze segnale. Al

momento della secrezione dalla cellula che le esprime, si prevede che le sequenze segnale siano rimosse.

Callicreina plasmatica umana (ACCESSO: NP_000883.2)

>gi|78191798|ref|NP_000883.2| precursore di callicreina plasmatica B1 [Homo sapiens]

MILFKQATYFISLFATVSCGCLTQLYENAFFRGGDVASMYTPNAQYCQMRCTFHPRCLLFSFLPASSIND
MEKRFGCFLKDSVTGTLPKVHRTGAVSGHSLKQCGHQISACHRDIYKGVDMRGVNFNVSKVSSVEECQKR
CTSNIRCQFFSYATQTFHKAEYRNNCLLKYSPGGTPTAIKVLSNVESGFSLKPCALSEIGCHMNIFQHLA
FSDVDVARVLTPDAFVCRTICTYHPNCLFFTFYTNVWKIESQRNVCLLKTSESGTPSSSTPQENTISGYS
LLTCKRTLPEPCHSKIYPGVDFGGEELNVTFVKGVNVCQETCTKMIRCQFFTYSLLPEDCKEEKCKCFLR
LSMDGSPTRIAYGTQGSSGYSLRLCNTGDNSVCTTKTSTRIVGGTNSSWGEWPWQVSLQVKLTAQRHLCG
GSLIGHQWVLTAAHCFDGLPLQDVWRIYSGILNLSDITKDTPFSQIKEIIIHQNYKVSEGNHDIALIKLQ
APLNYTEFQKPICLPSKGDTSTIYTNCWVTGWGFSKEKGEIQNILQKVNIPLVTNEECQKRYQDYKITQR
MVCAGYKEGGKDACKGDSGGPLVCKHNGMWRLVGITSWGEGCARREQPGVYTKVAEYMDWILEKTQSSDG
KAQMQSPA

mRNA di callicreina plasmatica umana (ACCESSO: NM_000892)

>gi|78191797|ref|NM_000892.3| callicreina B di Homo sapiens, plasmatica (fattore di Fletcher) 1 (KLKB1), mRNA

AGAACAGCTTGAAGACCGTTCATTTTTAAGTGACAAGAGACTCACCTCCAAGAAGCAATTGTGTTTTCAG
AATGATTTTATTCAAGCAAGCAACTTATTTCATTTCCTTGTTTGCTACAGTTTCCTGTGGATGTCTGACT
CAACTCTATGAAAACGCCTTCTTCAGAGGTGGGGATGTAGCTTCCATGTACACCCCAAATGCCCAATACT
GCCAGATGAGGTGCACATTCCACCCAAGGTGTTTGCTATTCAGTTTTCTTCCAGCAAGTTCAATCAATGA
CATGGAGAAAAGGTTTGGTTGCTTCTTGAAAGATAGTGTTACAGGAACCCTGCCAAAAGTACATCGAACA
GGTGCAGTTTCTGGACATTCCTTGAAGCAATGTGGTCATCAAATAAGTGCTTGCCATCGAGACATTTATA
AAGGAGTTGATATGAGAGGAGTCAATTTTAATGTGTCTAAGGTTAGCAGTGTTGAAGAATGCCAAAAAAG
GTGCACCAGTAACATTCGCTGCCAGTTTTTTTCATATGCCACGCAAACATTTCACAAGGCAGAGTACCGG
AACAATTGCCTATTAAAGTACAGTCCCGGAGGAACACCTACCGCTATAAAGGTGCTGAGTAACGTGGAAT
CTGGATTCTCACTGAAGCCCTGTGCCCTTTCAGAAATTGGTTGCCACATGAACATCTTCCAGCATCTTGC
GTTCTCAGATGTGGATCTTGCCAGGGTTCTCACTCCAGATGCTTTTGTGTGTCGGACCATCTGCACCTAT
CACCCCAACTGCCTCTTCTTTACATTCTATACAAATGTATGGAAAATCGAGTCACAAAGAAATGTTTGTC
TTCTTAAAACATCTGAAAGTGGCACACCAAGTTCCTCTACTCCTCAAGAAAACACCATATCTGGATATAG
CCTTTTAACCTGCAAAAGAACTTTACCTGAACCCTGCCATTCTAAAATTTACCCGGGAGTTGACTTTGGA
GGAGAAGAATTGAATGTGACTTTTGTTAAAGGAGTGAATGTTTGCCAAGAGACTTGCACAAAGATGATTC
GCTGTCAGTTTTTCACTTATTCTTTACTCCCAGAAGACTGTAAGGAAGAGAAGTGTAAGTGTTTCTTAAG
ATTATCTATGGATGGTTCTCCAACTAGGATTGCGTATGGGACACAAGGGAGCTCTGGTTACTCTTTGAGA
TTGTGTAACACTGGGGACAACTCTGTCTGCACAACAAAAACAAGCACACGCATTGTTGGAGGAACAAACT
CTTCTTGGGGAGAGTGCCCCTGGCAGGTGAGCCTGCAGGTGAAGCTGACAGCTCAGAGGCACCTGTGTGG
AGGGTCACTCATAGGACACCAGTGGGTCCTCACTGCTGCCCACTGCTTTGATGGGCTTCCCCTGCAGGAT
GTTTGGCGCATCTATAGTGGCATTTTAAATCTGTCAGACATTACAAAAGATACACCTTTCTCACAAATAA
AAGAGATTATTATTCACCAAAACTATAAAGTCTCAGAAGGGAATCATGATATCGCCTTGATAAAACTCCA
GGCTCCTTTGAATTACACTGAATTCCAAAAACCAATATGCCTACCTTCCAAAGGTGACACAAGCACAATT
TATACCAACTGTTGGGTAACCGGATGGGGCTTCTCGAAGGAGAAAGGTGAAATCCAAAATATTCTACAAA
AGGTAAATATTCCTTTGGTAACAAATGAAGAATGCCAGAAAAGATATCAAGATTATAAAATAACCCAACG
GATGGTCTGTGCTGGCTATAAAGAAGGGGGAAAAGATGCTTGTAAGGGAGATTCAGGTGGTCCCTTAGTT
TGCAAACACAATGGAATGTGGCGTTTGGTGGGCATCACCAGCTGGGGTGAAGGCTGTGCCCGCAGGGAGC
AACCTGGTGTCTACACCAAAGTCGCTGAGTACATGGACTGGATTTTAGAGAAAACACAGAGCAGTGATGG
AAAAGCTCAGATGCAGTCACCAGCATGAGAAGCAGTCCAGAGTCTAGGCAATTTTTACAACCTGAGTTCA
AGTCAAATTCTGAGCCTGGGGGGTCCTCATCTGCAAAGCATGGAGAGTGGCATCTTCTTTGCATCCTAAG
GACGAAAAACACAGTGCACTCAGAGCTGCTGAGGACAATGTCTGGCTGAAGCCCGCTTTCAGCACGCCGT
AACCAGGGGCTGACAATGCGAGGTCGCAACTGAGATCTCCATGACTGTGTGTTGTGAAATAAAATGGTGA
AAGATCAAAAAA

mRNA di callicreina plasmatica di topo (ACCESSO: NP_032481.1)

>gi|6680584|ref|NP_032481.1| callicreina B, plasmatica 1 [Mus musculus]

MILFNRVGYFVSLFATVSCGCMTQLYKNTFFRGGDLAAIYTPDAQYCQKMCTFHPRCLLFSFLAVTPPKE
TNKRFGCFMKESITGTLPRIHRTGAISGHSLKQCGHQISACHRDIYKGLDMRGSNFNISKTDNIEECQKL
CTNNFHCQFFTYATSAFYRPEYRKKCLLKHSASGTPTSIKSADNLVSGFSLKSCALSEIGCPMDIFQHSA
FADLNVSQVITPDAFVCRTICTFHPNCLFFTFYTNEWETESQRNVCFLKTSKSGRPSPPIPQENAISGYS
LLTCRKTRPEPCHSKIYSGVDFEGEELNVTFVQGADVCQETCTKTIRCQFFIYSLLPQDCKEEGCKCSLR
LSTDGSPTRITYGMQGSSGYSLRLCKLVDSPDCTTKINARIVGGTNASLGEWPWQVSLQVKLVSQTHLCG
GSIIGRQWVLTAAHCFDGIPYPDVWRIYGGILSLSEITKETPSSRIKELIIHQEYKVSEGNYDIALIKLQ
TPLNYTEFQKPICLPSKADTNTIYTNCWVTGWGYTKEQGETQNILQKATIPLVPNEECQKKYRDYVINKQ
MICAGYKEGGTDACKGDSGGPLVCKHSGRWQLVGITSWGEGCGRKDQPGVYTKVSEYMDWILEKTQSSDV
RALETSSA

mRNA di callicreina plasmatica di topo (ACCESSO: NM_008455.2)

>gi|236465804|ref|NM_008455.2| callicreina B di Mus musculus, plasmatica 1 (Klkbl), mRNA



AGACCGCCCTCGGTGCCATATTCAGAGGGCTTGAAGACCATCTTCATGTGAAGACTCCCTCTCCTCCAGA
ACCACAACGTGACCATCCTTCCAGGATGATTTTATTCAACCGAGTGGGTTATTTTGTTTCCTTGTTTCCT
ACCGTCTCCTGTGGGTGTATGACTCAACTGTATAAAAATACCTTCTTCAGAGGTGGGGATCTAGCTGCCA
TCTACACCCCAGATGCCCAGTACTGTCAGAAGATGTGCACTTTTCACCCCAGGTGCCTGCTGTTCAGCTT
TCTCGCCGTGACTCCACCCAAAGAGACAAATAAACGGTTTGGTTGCTTCATGAAAGAGAGCATTACAGGG
ACTTTGCCAAGAATACACCGGACAGGGGCCATTTCTGGTCATTCTTTAAAGCAGTGTGGCCATCAAATAA
GTGCTTGCCACCGAGACATATACAAAGGACTTGATATGAGAGGGTCCAACTTTAATATCTCTAAGACCGA
CAATATTGAAGAATGCCAGAAACTGTGCACAAATAATTTTCACTGCCAATTTTTCACATATGCTACAAGT
GCATTTTACAGACCAGAGTACCGGAAGAAGTGCCTGCTGAAGCACAGTGCAAGCGGAACACCCACCAGCA
TAAAGTCAGCGGACAACCTGGTGTCTGGATTCTCACTGAAGTCCTGTGCGCTTTCGGAGATAGGTTGCCC
CATGGATATTTTCCAGCACTCTGCCTTTGCAGACCTGAATGTAAGCCAGGTCATCACCCCCGATGCCTTT
GTGTGTCGCACCATCTGCACCTTCCATCCCAACTGCCTTTTCTTCACGTTCTACACGAATGAATGGGAGA
CAGAATCACAGAGAAATGTTTGTTTTCTTAAGACGTCTAAAAGTGGAAGACCAAGTCCCCCTATTCCTCA
AGAAAACGCTATATCTGGATATAGTCTCCTCACCTGCAGAAAAACTCGCCCTGAACCCTGCCATTCCAAA
ATTTACTCTGGAGTTGACTTTGAAGGGGAAGAACTGAATGTGACCTTCGTGCAAGGAGCAGATGTCTGCC
AAGAGACTTGTACAAAGACAATCCGCTGCCAGTTTTTTATTTACTCCTTACTCCCCCAAGACTGCAAGGA
GGAGGGGTGTAAATGTTCCTTAAGGTTATCCACAGATGGCTCCCCAACTAGGATCACCTATGGCATGCAG
GGGAGCTCCGGTTATTCTCTGAGATTGTGTAAACTTGTGGACAGCCCTGACTGTACAACAAAAATAAATG
CACGTATTGTGGGAGGAACAAACGCTTCTTTAGGGGAGTGGCCATGGCAGGTCAGCCTGCAAGTGAAGCT
GGTATCTCAGACCCATTTGTGTGGAGGGTCCATCATTGGTCGCCAATGGGTACTGACAGCTGCCCATTGC
TTTGATGGAATTCCCTATCCAGATGTGTGGCGTATATATGGCGGAATTCTTAGTCTGTCCGAGATTACGA
AAGAAACGCCTTCCTCCAGAATAAAGGAGCTTATTATTCATCAGGAATACAAAGTCTCAGAAGGCAATTA
TGATATTGCCTTAATAAAGCTTCAGACGCCCCTGAATTATACTGAATTCCAAAAACCAATATGCCTGCCT
TCCAAAGCTGACACAAATACAATTTATACCAACTGTTGGGTGACTGGATGGGGCTACACGAAGGAACAAG
GTGAAACGCAAAATATTCTACAAAAGGCTACTATTCCTTTGGTACCAAATGAAGAATGCCAGAAAAAATA
CAGAGATTATGTTATAAACAAGCAGATGATCTGTGCTGGCTACAAAGAAGGCGGAACAGACGCTTGTAAG
GGAGATTCCGGTGGCCCCTTAGTCTGTAAACACAGTGGACGGTGGCAGTTGGTGGGTATCACCAGCTGGG
GTGAAGGCTGCGCCCGCAAGGACCAACCAGGAGTCTACACCAAAGTTTCTGAGTACATGGACTGGATATT
GGAGAAGACACAGAGCAGTGATGTAAGAGCTCTGGAGACATCTTCAGCCTGAGGAGGCTGGGTACCAAGG
AGGAAGAACCCAGCTGCCTTTACCACCTGCCCTCAAGGCAAACTAGAGCTCCAGGATTCTCGGCTGTAAA
ATGTTGATAATGGTGTCTACCTCACATCCGTATCATTGGATTGAAAATTCAAGTGTAGATATAGTTGCTG
AAGACAGCGTTTTGCTCAAGTGTGTTTCCTGCCTTGAGTCACAGGAGCTCCAATGGGAGCATTACAAAGA
TCACCAAGCTTGTTAGGAAAGAGAATGATCAAAGGGTTTTATTAGGTAATGAAATGTCTAGATGTGATGC
AATTGAAAAAAAGACCCCAGATTCTAGCACAGTCCTTGGGACCATTCTCATGTAACTGTTGACTCTGGAC
CTCAGCAGATCTCAGAGTTACCTGTCCACTTCTGACATTTGTTTATTAGAGCCTGATGCTATTCTTTCAA
GTGGAGCAAAAAAAAAAAAAA

Callicreina plasmatica di ratto (ACCESSION: NP_036857.2)

>gi|162138905|ref|NP_036857.2| callicreina B, plasmatica 1 [Rattus norvegicus]

MILFKQVGYFVSLFATVSCGCLSQLYANTFFRGGDLAAIYTPDAQHCQKMCTFHPRCLLFSFLAVSPTKE
TDKRFGCFMKESITGTLPRIHRTGAISGHSLKQCGHQLSACHQDIYEGLDMRGSNFNISKTDSIEECQKL
CTNNIHCQFFTYATKAFHRPEYRKSCLLKRSSSGTPTSIKPVDNLVSGFSLKSCALSEIGCPMDIFQHFA
FADLNVSHVVTPDAFVCRTVCTFHPNCLFFTFYTNEWETESQRNVCFLKTSKSGRPSPPIIQENAVSGYS
LFTCRKARPEPCHFKIYSGVAFEGEELNATFVQGADACQETCTKTIRCQFFTYSLLPQDCKAEGCKCSLR
LSTDGSPTRITYEAQGSSGYSLRLCKVVESSDCTTKINARIVGGTNSSLGEWPWQVSLQVKLVSQNHMCG
GSIIGRQWILTAAHCFDGIPYPDVWRIYGGILNLSEITNKTPFSSIKELIIHQKYKMSEGSYDIALIKLQ
TPLNYTEFQKPICLPSKADTNTIYTNCWVTGWGYTKERGETQNILQKATIPLVPNEECQKKYRDYVITKQ
MICAGYKEGGIDACKGDSGGPLVCKHSGRWQLVGITSWGEGCARKEQPGVYTKVAEYIDWILEKIQSSKE
RALETSPA

mRNA di callicreina plasmatica di ratto (ACCESSO: NM_012725)

>gi|162138904|ref|NM_012725.2| callicreina B di Rattus norvegicus, plasmatica 1 (Klkbl), mRNA



TGAAGACTAGCTTCATGTGAAGACTCCTTCTCCTCCAGCAGCACAAAGCAACCATCCTTCCAGGATGATT
TTATTCAAACAAGTGGGTTATTTTGTTTCCTTGTTCGCTACAGTTTCCTGTGGGTGTCTGTCACAACTGT
ATGCAAATACCTTCTTCAGAGGTGGGGATCTGGCTGCCATCTACACCCCGGATGCCCAGCACTGTCAGAA
GATGTGCACGTTTCACCCCAGGTGCCTGCTCTTCAGCTTCCTTGCCGTGAGTCCAACCAAGGAGACAGAT
AAAAGGTTTGGGTGCTTCATGAAAGAGAGCATTACAGGGACTTTGCCAAGAATACACCGGACAGGGGCCA
TTTCTGGTCATTCTTTAAAACAGTGTGGCCATCAATTAAGTGCTTGCCACCAAGACATATACGAAGGACT
GGATATGAGAGGGTCCAACTTTAATATATCTAAGACCGACAGTATTGAAGAATGCCAGAAACTGTGCACA
AATAATATTCACTGCCAATTTTTCACATATGCTACAAAAGCATTTCACAGACCAGAGTACAGGAAGAGTT
GCCTGCTGAAGCGCAGTTCAAGTGGAACGCCCACCAGTATAAAGCCAGTGGACAACCTGGTGTCTGGATT
CTCACTGAAGTCCTGTGCTCTCTCAGAGATCGGTTGCCCCATGGATATTTTCCAGCACTTTGCCTTTGCA
GACCTGAATGTAAGCCATGTCGTCACCCCCGATGCCTTCGTGTGTCGCACCGTTTGCACCTTCCATCCCA
ACTGCCTCTTCTTCACATTCTACACGAATGAGTGGGAGACGGAATCACAGAGGAATGTTTGTTTTCTTAA
GACATCTAAAAGTGGAAGACCAAGTCCCCCTATTATTCAAGAAAATGCTGTATCTGGATACAGTCTCTTC
ACCTGCAGAAAAGCTCGCCCTGAACCCTGCCATTTCAAGATTTACTCTGGAGTTGCCTTCGAAGGGGAAG
AACTGAACGCGACCTTCGTGCAGGGAGCAGATGCGTGCCAAGAGACTTGTACAAAGACCATCCGCTGTCA
GTTTTTTACTTACTCATTGCTTCCCCAAGACTGCAAGGCAGAGGGGTGTAAATGTTCCTTAAGGTTATCC
ACGGATGGCTCTCCAACTAGGATCACCTATGAGGCACAGGGGAGCTCTGGTTATTCTCTGAGACTGTGTA
AAGTTGTGGAGAGCTCTGACTGTACGACAAAAATAAATGCACGTATTGTGGGAGGAACAAACTCTTCTTT
AGGAGAGTGGCCATGGCAGGTCAGCCTGCAAGTAAAGTTGGTTTCTCAGAATCATATGTGTGGAGGGTCC
ATCATTGGACGCCAATGGATACTGACGGCTGCCCATTGCTTTGATGGGATTCCCTATCCAGACGTGTGGC
GTATATATGGCGGGATTCTTAATCTGTCAGAGATTACAAACAAAACGCCTTTCTCAAGTATAAAGGACCT
TATTATTCATCAGAAATACAAAATGTCAGAAGGCAGTTACGATATTGCCTTAATAAAGCTTCAGACACCG
TTGAATTATACTGAATTCCAAAAACCAATATGCCTGCCTTCCAAAGCTGACACAAATACAATTTATACCA
ACTGCTGGGTGACTGGATGGGGCTACACAAAGGAACGAGGTGAGACCCAAAATATTCTACAAAAGGCAAC
TATTCCCTTGGTACCAAATGAAGAATGCCAGAAAAAATATAGAGATTATGTTATAACCAAGCAGATGATC
TGTGCTGGCTACAAAGAAGGTGGAATAGATGCTTGTAAGGGAGATTCCGGTGGCCCCTTAGTTTGCAAAC
ATAGTGGAAGGTGGCAGTTGGTGGGTATCACCAGCTGGGGCGAAGGCTGTGCCCGCAAGGAGCAACCAGG
AGTCTACACCAAAGTTGCTGAGTACATTGACTGGATATTGGAGAAGATACAGAGCAGCAAGGAAAGAGCT
CTGGAGACATCTCCAGCATGAGGAGGCTGGGTACTGATGGGGAAGAGCCCAGCTGGCACCAGCTTTACCA
CCTGCCCTCAAGTCCTACTAGAGCTCCAGAGTTCTCTTCTGCAAAATGTCGATAGTGGTGTCTACCTCGC
ATCCTTACCATAGGATTAAAAGTCCAAATGTAGACACAGTTGCTAAAGACAGCGCCATGCTCAAGCGTGC
TTCCTGCCTTGAGCAACAGGAACGCCAATGAGAACTATCCAAAGATTACCAAGCCTGTTTGGAAATAAAA
TGGTCAAAGGATTTTTATTAGGTAGTGAAATTAGGTAGTTGTCCTTGGAACCATTCTCATGTAACTGTTG
ACTCTGGACCTCAGCACATCACAGTTACCTTCTGTCCACTTCTGACATTTGTGTACTGGAACCTGATGCT
GTTCTTCCACTTGGAGCAAAGAACTGAGAAACCTGGTTCTATCCATTGGGAAAAAGAGATCTTTGTAACA
TTTCCTTTACAATAAAAAGATGTTCTACTTGGACTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Librerie di esposizione

Una libreria di esposizione è una raccolta di entità; ciascuna entità include un componente polipeptidico accessibile e un componente recuperabile che codifica o identifica il componente polipeptidico. Il componente polipeptidico viene fatto variare in modo che siano rappresentate sequenze amminoacidiche differenti. Il componente polipeptidico può essere di qualsiasi lunghezza, ad esempio da tre amminoacidi fino a oltre 300 amminoacidi. Una libreria di esposizione può includere più di un componente polipeptidico, per esempio le due catene polipeptidiche di un sFab. In una implementazione esemplare, può essere usata una libreria di

esposizione per identificare proteine che legano la callicreina plasmatica. In una selezione, il componente polipeptidico di ciascun membro della libreria viene sondato con callicreina plasmatica (o un suo frammento) e se il componente polipeptidico lega la callicreina plasmatica, il membro della libreria di esposizione viene identificato, tipicamente mediante ritenzione su un supporto.

I membri della libreria di esposizione sono recuperati dal supporto e analizzati. L'analisi può includere amplificazione e una successiva selezionate in condizioni simili o dissimili. Per esempio, si possono alternare selezioni positive e negative. L'analisi può includere anche determinare la sequenza amminoacidica del componente polipeptidico e la purificazione del componente polipeptidico per caratterizzazione dettagliata.

Può essere usata una varietà di formati per le librerie di esposizione. Esempi includono quanto segue.

Esposizione fagica: Il componente polipeptidico è tipicamente collegato in modo covalente a una proteina dell'involucro di un batteriofago. Il collegamento deriva dalla traduzione di un acido nucleico codificate il componente polipeptidico fuso alla proteina dell'involucro. Il collegamento può includere un linker peptidico flessibile, un sito per proteasi o un amminoacido incorporato come conseguenza della soppressione di un codone di stop. L'esposizione fagica viene descritta, per esempio, nel brev. US n. 5,223,409; in Smith (1985) Science 228:1315-1317; WO 92/18619; WO 91/17271; WO

92/20791; WO 92/15679; WO 93/01288; WO 92/01047; WO 92/09690; WO 90/02809; de Haard et al. (1999) J. Biol. Chem 274:18218-30; Hoogenboom et al. (1998) Immunotechnology 4:1-20; Hoogenboom et al. (2000) Immunol Today 2:371-8 e Hoet et al. (2005) Nat Biotechnol. 23(3)344-8. Il batteriofago che espone il componente polipeptidico può essere coltivato e raccolto usando metodi standard per la preparazione di fagi, ad esempio precipitazione con PEG dal terreno di coltura. Dopo la selezione di singoli fagi per esposizione, l'acido nucleico codificante i componenti polipeptidici selezionati può essere isolato dalle cellule infettate con i fagi selezionati o dai fagi stessi, in seguito ad amplificazione. Le singole colonie o placche possono essere prelevate, l'acido nucleico isolato e sequenziato.

Altri formati di esposizione. Altri formati di esposizione includono esposizione basata su cellule (si veda, ad esempio, WO 03/029456), fusioni proteina-acido nucleico (si veda, ad esempio, il brev. US n. 6,207,446), esposizione ribosomiale (si veda, ad esempio, Mattheakis et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9022 e Hanes et al. (2000) Nat Biotechnol. 18:1287-92; Hanes et al. (2000) Methods Enzymol. 328:404-30; e Schaffitzel et al. (1999) J Immunol Methods. 231(1-2):119-35), ed esposizione periplasmica in E. coli (J Immunol Methods. 2005 Nov 22;PMID: 16337958).

Impalcature. Impalcature utili per l'esposizione includono: anticorpi (ad esempio frammenti Fab, molecole Fv a singola catena (sc-Fv), anticorpo a singolo dominio, anticorpi di camelidi e anticorpi

cammellizzati); recettori delle cellule T; proteine MHC; domini extracellulari (ad esempio ripetizioni di fibronectina di tipo III, ripetizioni di EGF); inibitori di proteasi (ad esempio domini di Kunitz, ecotina, BPTI e via dicendo); ripetizioni TPR; strutture a tre foglietti; domini a dito di zinco; proteine di legame aDNA; in particolare proteine di legame al DNA monomeriche; proteine di legame a RNA; enzimi, ad esempio proteasi (in particolare proteasi inattivate), RNasi; chaperoni, ad esempio tioredoxina e proteine dello shock termino; domini di segnalazione intracellulare (come domini SH2 e SH3); peptidi lineari e delimitati; e substrati peptidici lineari. Le librerie di esposizione possono includere diversità sintetica e/o naturale. Si veda, ad esempio, U.S. 2004-0005709.

La tecnologia dell'esposizione può essere usata anche per ottenere proteine di legame (ad esempio anticorpi) che legano epitopi particolari di un bersaglio. Ciò può essere realizzato, per esempio, usando molecole non bersaglio in competizione che sono prive del particolare epitopo o che sono mutate all'interno dell'epitopo, ad esempio, con alanina. Tali molecole non bersaglio possono essere usate in una procedura di selezione negativa come descritto di seguito, come molecole in competizione quando si lega una libreria di esposizione al bersaglio, o come agente di pre-eluizione, ad esempio per catturare in una soluzione di lavaggio membri della libreria di esposizione in dissociazione che non sono specifici per il bersaglio.

Selezione iterativa. In una forma di realizzazione preferita, la tecnologia delle librerie di esposizione si usa in modalità iterativa. Una prima libreria di esposizione viene usata per identificare una o più proteine di legame per un bersaglio. Queste proteine identificate sono quindi fatte variare usando un metodo di mutagenesi per formare una seconda libreria di esposizione. Le proteine di legame con affinità più elevata sono quindi selezionate dalla seconda libreria, ad esempio usando una stringenza più elevata o condizioni di legame e lavaggio più competitive.

In alcune implementazioni, la mutagenesi è bersagliata verso regioni presso l'interfaccia di legame. Se, per esempio, le proteine di legame identificate sono anticorpi, allora la mutagenesi può essere diretta verso le regioni CDR delle catene pesanti o leggere, come qui descritto. Inoltre, la mutagenesi può essere diretta verso regioni cornice vicine o adiacenti alle CDR. Nel caso di anticorpi, la mutagenesi può essere limitata anche a una o qualche CDR, ad esempio per realizzare precisi miglioramenti in modo graduale. Tecniche di mutagenesi esemplari includono: PCR soggetta a errore, ricombinazione, shuffling del DNA, mutagenesi sito diretta e mutagenesi a cassetta.

In un esempio di selezione iterativa, i metodi qui descritti sono usati per identificare inizialmente una proteina da una libreria di esposizione che lega la callicreina plasmatica, con una specificità di legame almeno minima per un bersaglio o una attività minima, ad esempio, una costante di dissociazione all'equilibrio per il legame

inferiore a 0,5 nM, 1 nM, 10 nM, o 100 nM. Le sequenze di acido nucleico codificanti le proteine identificate iniziali sono usate come acido nucleico stampo per l'introduzione di variazioni, ad esempio per identificare una seconda proteina che ha proprietà potenziate (ad esempio affinità di legame, cinetica o stabilità) rispetto alla proteina iniziale.

Selezione dell'off-rate. Poiché un tasso di dissociazione può essere predittivo di affinità elevata, in particolare per quanto riguarda le interazioni tra polipeptidi e i loro bersagli, i metodi qui descritti possono essere usati per isolare le proteine di legame con un tasso cinetico di dissociazione desiderato (ad esempio ridotto) per una interazione di legame a un bersaglio.

Per selezionare proteine di legame a lenta dissociazione da una libreria di esposizione, la libreria viene messa a contatto con un bersaglio immobilizzato. Il bersaglio immobilizzato viene quindi lavato con una prima soluzione che rimuove le biomolecole legate in modo aspecifico o debole. Quindi le proteine di legame legate sono eluite con una seconda soluzione che include una quantità saturante di bersaglio libero o anticorpo monoclonale in competizione con elevata affinità specifico per il bersaglio, ovvero, replicati del bersaglio che non sono attaccati alla particella. Il bersaglio libero lega le biomolecole che si dissociano dal bersaglio. Il nuovo legame è impedito in modo efficace dalla quantità saturante del bersaglio libero rispetto alla concentrazione di molto inferiore di bersaglio immobilizzato.

La seconda soluzione può avere condizioni di soluzione che sono sostanzialmente fisiologiche o che sono stringenti. Tipicamente, le condizioni di soluzione della seconda soluzione sono identiche alle condizioni di soluzione della prima soluzione. Le frazioni della seconda soluzione sono raccolte in ordine temporale per distinguere le frazioni precoci da quelle tardive. Le frazioni più tardive includono biomolecole che si dissociano dal bersaglio con una velocità inferiore rispetto alle biomolecole nelle frazioni più precoci.

Inoltre, è possibile anche recuperare i membri della libreria di esposizione che restano legati al bersaglio anche dopo incubazione prolungata. Questi possono essere dissociati usando condizioni caotropiche o possono essere amplificati rimanendo attaccati al bersaglio. Per esempio, il fago legato al bersaglio può essere messo a contatto con cellule batteriche.

Selezione o screening per la specificità. I metodi di screening delle librerie di esposizione qui descritti possono includere un procedimento di selezione o screening che scarta i membri della libreria di esposizione che legano una molecola non bersaglio. Esempi di molecole non bersaglio includono streptavidina su biglie magnetiche, agenti bloccanti come albumina di siero bovino, latte bovino scremato, proteina della soia, qualsiasi anticorpo monoclonale di cattura o che immobilizza il bersaglio, o cellule non trasfettate che non esprimono il bersaglio.

In una implementazione, una cosiddetta fase di "selezione negativa" viene usata per discriminare tra il bersaglio e molecola non bersaglio correlata e una molecola non bersaglio correlata, ma distinta. La libreria di esposizione o un suo accorpamento viene messa a contatto con la molecola non bersaglio. I membri del campione che non legano il non bersaglio sono raccolti e usati in selezioni successive per il legame alla molecola bersaglio o anche per selezioni negative successive. La fase di selezione negativa può essere precedente o successiva alla selezione di membri della libreria che legano la molecola bersaglio.

In un'altra implementazione, viene usata una fase di screening. Dopo aver isolato i membri della libreria di esposizione per il legame alla molecola bersaglio, ciascun membro isolato della libreria viene testato per la sua capacità di legare una molecola non bersaglio (ad esempio un non bersaglio elencato sopra). Per esempio, per ottenere questi dati può essere usato uno screening mediante ELISA ad alta resa. Lo screening con ELISA può essere usato per ottenere dati quantitativi per il legame di ciascun membro della libreria verso il bersaglio nonché per la reattività incrociata tra specie verso bersagli correlati o subunità del bersaglio (ad esempio, callicreina plasmatica) e anche in condizione differente come pH 6 o pH 7,5. I dati di legame al non bersaglio e al bersaglio sono confrontati (ad esempio usando un computer e un software) per identificare membri della libreria che legano specificamente il bersaglio.

Altre librerie di espressione esemplari

Possono essere usati altri tipi di raccolte di proteine (ad esempio librerie di espressione) per identificare proteine con una particolare proprietà (ad esempio capacità di legare la callicreina plasmatica) inclusi, ad esempio, array proteici di anticorpi (si veda, ad esempio, De Wildt et al. (2000) Nat. Biotechnol. 18:989-994), librerie di lambda gt11, librerie a due ibridi e via dicendo.

Librerie esemplari

È possibile immunizzare un primate non umano e recuperare i geni degli anticorpi del primate che possono essere esposti su un fago (si veda di seguito). Da una tale libreria, si possono selezionare gli anticorpi che legano l'antigene usato nell'ibridazione. Si veda, per esempio, Vaccine. (2003) 22(2):257-67 o Immunogenetics. (2005) 57(10):730-8. Pertanto, si possono ottenere anticorpi di primate che legano e inibiscono la callicreina plasmatica immunizzando uno scimpanzé o macaco e usando una varietà di mezzi per selezionare o sottoporre a screening alla ricerca degli anticorpi di primate che legano e inibiscono la callicreina plasmatica. Si possono anche produrre chimere di Fab primatizzati con regioni costanti umane, si veda Curr Opin Mol Ther. (2004) 6(6):675-83. "Gli anticorpi primatizzati, geneticamente ingegnerizzati da componenti della scimmia macaco cinomolgo e dell'uomo, sono indistinguibili dal punto di vista strutturale dagli anticorpi umani. Essi possono avere, quindi, meno probabilità di causare reazioni avverse nell'uomo, il che li rende potenzialmente

idonei per il trattamento cronico a lungo termine" Curr Opin Investig Drugs. (2001) 2(5):635-8.

Un tipo esemplare di libreria presenta un accorpamento eterogeneo di polipeptidi, ciascuno dei quali include un dominio immunoglobulinico, ad esempio un dominio variabile di immunoglobulina. Sono di interesse librerie di esposizione dove i membri della libreria includono domini immunoglobulinici di primate o "primatizzati" (ad esempio come umani, di primate non umano o "umanizzati") (ad esempio domini variabili immunoglobulinici) o Fab primatizzati chimerici con regioni costanti umane. Librerie di domini immunoglobulinici umani o umanizzati possono essere usate per identificare anticorpi umani o "umanizzati" che, per esempio, riconoscono antigeni umani. Essendo le regioni costanti e cornice dell'anticorpo umane, questi anticorpi possono evitare di venire riconosciuti e bersagliati come antigeni quando somministrati nell'uomo. Le regioni costanti possono essere altresì ottimizzate per reclutare funzioni effettrici del sistema immunitario umano. Il procedimento di selezione dell'esposizione *in vitro* supera l'incapacità di un sistema immunitario umano normale di generare anticorpi nei confronti di antigeni self.

Una tipica libreria di esposizione di anticorpi espone un polipeptide che include un dominio VH e un dominio VL. Un "dominio immunoglobulinico" si riferisce a un dominio dal dominio variabile o costante di molecole immunoglobuliniche. I domini immunoglobulinici

contengono tipicamente due foglietti β formati da circa sette filamenti β e un legame disolfuro conservato (si veda, ad esempio, A. F. Williams e A. N. Barclay, 1988, Ann. Rev. Immunol. 6:381-405). La libreria di esposizione può esporre l'anticorpo come frammento Fab (ad esempio usando due catene polipeptidiche) o un Fv a catena singola (ad esempio usando una singola catena polipeptidica). Possono essere usati anche altri formati.

Come nel caso del Fab e di altri formati, l'anticorpo esposto può includere una o più regioni costanti come parte di una catena leggera e/o pesante. In una forma di realizzazione, ciascuna catena include una regione costante, ad esempio, come nel caso di un Fab. In altre forme di realizzazione, sono esposte regioni costanti aggiuntive.

Librerie di anticorpi possono essere costruite attraverso una serie di procedimenti (si veda, ad esempio, de Haard et al., 1999, J. Biol. Chem. 274:18218-30; Hoogenboom et al., 1998,

Immunotechnology 4:1-20; Hoogenboom et al., 2000, Immunol. Today 21:371-378, e Hoet et al. (2005) Nat Biotechnol. 23(3):344-8. Inoltre, gli elementi di ciascun procedimento possono essere combinati con quelli di altri procedimenti. I procedimenti possono essere usati in modo che venga introdotta la variazione in un singolo dominio immunoglobulinico (ad esempio VH o VL) o in domini immunoglobulinici multipli (ad esempio VH e VL). La variazione può essere introdotta in un dominio variabile immunoglobulinico, ad esempio nella regione di una o più tra CDR1, CDR2, CDR3, FR1, FR2, FR3, e/o FR4, in riferimento a

tali regioni di uno dei due o entrambi tra i domini variabili delle catene pesanti e leggere. Per esempio, la/e variazione/i può/possono essere introdotta/e in tutte le tre CDR di un dato dominio variabile, o in CDR1 e CDR2, ad esempio, di un dominio variabile di catena pesante. Qualsiasi combinazione è fattibile. In un procedimento, vengono costruite librerie di anticorpi inserendo oligonucleotidi eterogenei che codificano CDR nelle regioni corrispondenti dell'acido nucleico. Gli oligonucleotidi possono essere sintetizzati usando nucleotidi monomerici o trinucleotidi. Per esempio, Knappik et al., 2000, J. Mol. Biol. 296:57-86 descrivono un metodo per costruire oligonucleotidi codificanti CDR usando sintesi di trinucleotidi e uno stampo con siti di restrizione ingegnerizzati per accettare gli oligonucleotidi.

In un altro procedimento, un animale (ad esempio un roditore) viene immunizzato con callicreina plasmatica. L'animale viene sottoposto a richiamo facoltativamente con l'antigene per stimolare ulteriormente la risposta. Quindi cellule della milza vengono isolate dall'animale e l'acido nucleico codificante i domini VH e/o VL viene amplificato e clonato per l'espressione nella libreria di esposizione.

In ancora un altro procedimento, librerie di anticorpi vengono costruite da acido nucleico amplificato da geni di immunoglobuline di linea germinale vergini. L'acido nucleico amplificato include acido nucleico codificante il dominio VH e/o VL. Fonti di acidi nucleici codificanti immunoglobuline sono descritti di seguito. L'amplificazione

può includere PCR, ad esempio, con primer che si appaiano alla regione costante conservata, o un altro metodo di amplificazione.

L'acido nucleico codificante i domini immunoglobulinici può essere ottenuto dalle cellule immunitarie di, ad esempio, un primate (ad esempio un essere umano), topo, coniglio, cammello o roditore. In un esempio le cellule sono selezionate per una proprietà particolare. Cellule B in vari stadi di maturità possono essere selezionate. In un altro esempio, le cellule B sono vergini.

In una forma di realizzazione, viene usata separazione cellulare attivata da fluorescenza (FACS) per separare le cellule B che esprimono molecole IgM, IgD, o IgG legate alla superficie. Inoltre, possono essere isolate cellule B esprimenti isotipi differenti di IgG. In un'altra forma di realizzazione preferita, le cellule B o T sono coltivate *in vitro*. Le cellule possono essere stimolate in vitro, ad esempio coltivando con cellule nutrici o aggiungendo mitogeni o altri reagenti modulatori, come anticorpi per CD40, ligando di CD40 o CD20, forbolo miristato acetato, lipopolisaccaride batterico, concanavalina A, fitoemoagglutinina o mitogeno di ficolacca.

In un'altra forma di realizzazione, le cellule sono isolate da un soggetto che ha una malattia o condizione qui descritta, ad esempio una malattia o condizione associata a callicreina plasmatica.

In una forma di realizzazione preferita, le cellule hanno attivato un programma di ipermutazione somatica. Le cellule possono essere stimolate per subire mutagenesi somatica dei geni immunoglobulinici,

per esempio mediante trattamento con anticorpi anti-immunoglobulina, anti-CD40,

e anticorpi anti-CD38 (si veda, ad esempio, Bergthorsdottir et al., 2001, J. Immunol. 166:2228). In un'altra forma di realizzazione, le cellule sono vergini.

L'acido nucleico codificante un dominio variabile immunoglobulinico possono essere isolate da un repertorio naturale attraverso il seguente metodo esemplare. Inizialmente, l'RNA viene isolato dalla cellula immunitaria. mRNA a lunghezza intera (ovvero con cappuccio) sono separati (ad esempio degradando gli RNA senza cappuccio con fosfatasi intestinale di vitello). Il cappuccio viene quindi rimosso con pirofosfatasi acida di tabacco e la trascrizione inversa viene usata per produrre i cDNA.

La trascrizione inversa del primo filamento (antisenso) può essere condotta in qualsiasi modo con qualsiasi primer idoneo. Si veda, ad esempio, de Haard et al., 1999, J. Biol. Chem. 274:18218-30. La regione di legame del primer può essere costante tra immunoglobuline differenti, ad esempio al fine di trascrivere in modo inverso isotipi differenti di immunoglobulina. La regione di legame del primer può essere altresì specifica per un particolare isotipo di immunoglobulina. Tipicamente, il primer è specifico per una regione che è al 3' rispetto a una sequenza codificante almeno una CDR. In un'altra forma di realizzazione, primer poli-dT possono essere usati (e possono essere preferiti per i geni della catena pesante).

Una sequenza sintetica può essere ligata all'estremità al 3' del filamento trascritto in modo inverso. La sequenza sintetica può essere usata come sito di legame al primer per il legame del primer diretto durante l'amplificazione con PCR dopo la trascrizione inversa. L'uso della sequenza sintetica può ovviare alla necessità di usare un accorpamento di primer diretti differenti per catturare interamente la eterogeneità disponibile.

Il gene codificante il dominio variabile viene quindi amplificato, ad esempio usando uno o più cicli. Se vengono usati cicli multipli, possono essere usati primer innestati per aumentare la fedeltà. L'acido nucleico amplificato viene quindi clonato in un vettore per librerie di esposizione.

Metodi secondari di screening

Dopo aver selezionato membri della libreria candidati che legano un bersaglio, ciascun membro della libreria candidato può essere ulteriormente analizzato, ad esempio per caratterizzare ulteriormente le sue proprietà di legame per il bersaglio, ad esempio callicreina plasmatica. Ciascun membro della libreria candidato può essere sottoposto a uno o più saggi secondari di screening. Il saggio può essere per una proprietà di legame, una proprietà catalitica, una proprietà inibitoria, una proprietà fisiologica (ad esempio citotossicità, *clearance* renale, immunogenicità), una proprietà strutturale (ad esempio stabilità, conformazione, stato di oligomerizzazione) un'altra proprietà funzionale. Lo stesso saggio può essere usato in modo

ripetuto, ma con condizioni variabili, ad esempio per determinare le sensibilità a pH, ioniche o termiche.

Ove appropriato, i saggi possono usare un membro della libreria di esposizione direttamente, un polipeptide ricombinante prodotto dall'acido nucleico codificante il polipeptide selezionato o un peptide sintetico sintetizzato in base alla sequenza del polipeptide selezionato. Nel caso di Fab selezionati, i Fab possono essere valutati o possono essere modificati e prodotti come proteine IgG intatte. Saggi esemplari per proprietà di legame includono i seguenti.

ELISA. Proteine di legame possono essere valutate usando un saggio ELISA. Per esempio, ciascuna proteina viene messa a contatto con una piastra per microtitolazione la cui superficie del fondo è stata rivestita con il bersaglio, ad esempio una quantità limitante del bersaglio. La piastra viene lavata con tampone per rimuovere i polipeptidi legati in modo aspecifico. Quindi la quantità della proteina di legame legata al bersaglio sulla piastra viene determinata sondando la piastra con un anticorpo che è in grado di riconoscere la proteina di legame, ad esempio un'etichetta o porzione costante della proteina di legame. L'anticorpo è collegato a un sistema di rilevamento (ad esempio, un enzima come fosfatasi alcalina o perossidasi di rafano (HRP) che produce un prodotto colorimetrico quando sono forniti substrati appropriati).

Saggi di legame omogenei. La capacità di una proteina di legame qui descritta di legare un bersaglio può essere analizzata

usando un saggio omogeneo, ovvero dopo aver aggiunto tutti i componenti del saggio, non sono richieste manipolazioni aggiuntive del fluido. Per esempio, il trasferimento di energia di risonanza di fluorescenza (FRET) può essere usato come saggio omogeneo (si veda, per esempio, Lakowicz et al., brevetto US n. 5,631,169; Stavrianopoulos, et al., brevetto US n. 4,868,103). Una marcatura con fluoroforo sulla prima molecola (ad esempio, la molecola identificata nella frazione) viene selezionata in modo che la sua energia fluorescente emessa possa essere assorbita da una marcatura fluorescente su una seconda molecola (ad esempio il bersaglio) se la seconda molecola è in prossimità della prima molecola. La marcatura fluorescente sulla seconda molecola emette fluorescenza quando assorbe l'energia trasferita. Poiché l'efficienza di trasferimento di energia tra le marcature è correlata alla distanza che separa le molecole, è possibile valutare la relazione spaziale tra le molecole. In una situazione in cui si verifica un legame tra le molecole, l'emissione fluorescente della marcatura della molecola "accettore" nel saggio deve essere massima. Un evento di legame che è configurato per essere monitorato mediante FRET può essere misurato opportunamente attraverso mezzi di rilevamento fluorometrici standard, ad esempio usando un fluorimetro. Titolando la quantità della prima o seconda molecola di legame, si può generare una curva di legame per stimare la costante di legame all'equilibrio.

Un altro esempio di un saggio omogeneo è ALPHASCREEN™ (Packard Bioscience, Meriden CT). ALPHASCREEN™ usa due biglie marcate. Una biglia genera ossigeno singoletto quando eccitata da un laser. L'altra biglia genera un segnale luminoso quando l'ossigeno singoletto si diffonde dalla prima biglia e la colpisce. Il segnale viene generato solamente quando le due biglie sono in prossimità. Una biglia può essere attaccata al membro della libreria di esposizione, l'altra al bersaglio. I segnali sono misurati per determinare la misura del legame.

Risonanza plasmonica di superficie (SPR). L'interazione della proteina di legame e di un bersaglio può essere analizzata usando SPR. SPR o l'analisi di interazione biomolecolare (BIA) rileva interazioni biospecifiche in tempo reale, senza marcare nessuno tra gli interagenti. Variazioni nella massa nella superficie di legame (indicative di un evento di legame) del chip BIA determinano alterazioni dell'indice rifrattivo di luce vicino alla superficie (il fenomeno ottico della risonanza plasmonica di superficie (SPR)). Le variazioni nella rifrattività generano un segnale rilevabile, che sono misurate come indicazione di reazioni in tempo reale tra molecole biologiche. Metodi per usare SPR sono descritti, per esempio, in brevetto US n. 5,641,640; Raether, 1988, Surface Plasmons Springer Verlag; Sjolander e Urbaniczky, 1991, Anal. Chem. 63:2338-2345; Szabo et al., 1995, Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705 e risorse online fornite da BIAcore International AB (Uppsala, Svezia).

Informazioni circa SPR possono essere usate per fornire una misura accurata e quantitativa della costante di dissociazione all'equilibrio (K_D), e parametri cinetici, incluse K_{on} e K_{off}, per il legame di una proteina di legame al bersaglio. Tali dati possono essere usati per confrontare biomolecole differenti. Per esempio, proteine selezionate da una libreria di espressione possono essere confrontate per identificare proteine che hanno affinità elevata per il bersaglio o che hanno una K_{off} lenta. Queste informazioni possono essere usate anche per sviluppare relazioni struttura-attività (SAR). Per esempio, i parametri cinetici e di legame all'equilibrio di

versioni maturate di una proteina originaria possono essere confrontate ai parametri della proteina originaria. Possono essere identificati amminoacidi varianti in date posizioni che correlano con particolari parametri di legame, ad esempio affinità elevata o K_{off} lenta. Queste informazioni possono essere combinate con modellamento strutturale (ad esempio usando modellamento per omologia, minimizzazione dell'energia o determinazione della struttura mediante cristallografia a raggi x o NMR). Come risultato, una comprensione dell'interazione fisica tra la proteina e il suo bersaglio può essere formulata e usata per guidare altri procedimenti di progettazione.

Saggi cellulari. Le proteine di legame possono essere sottoposte a screening per la capacità di legare cellule che esprimono in modo transiente o stabile ed espongono il bersaglio di interesse sulla superficie cellulare. Per esempio, le proteine che legano la callicreina

plasmatica possono essere marcate in modo fluorescente e il legame alla callicreina plasmatica in presenza o assenza di anticorpo antagonista può essere rilevata mediante una variazione dell'intensità di fluorescenza usando citometria a flusso, ad esempio un macchinario per FACS.

Altri metodi esemplari per ottenere proteine di legame a callicreina plasmatica

Oltre all'uso di librerie di esposizione, possono essere usati altri metodi per ottenere una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio, anticorpo). Per esempio, la proteina callicreina plasmatica o un suo frammento possono essere usati come antigene in un animale non umano, ad esempio un roditore.

In una forma di realizzazione, l'animale non umano include almeno una parte di un gene di immunoglobulina umana. Per esempio, è possibile ingegnerizzare ceppi di topo privi di produzione di anticorpo murini con grandi frammenti dei loci Ig umani. Usando la tecnologia degli ibridomi, anticorpi monoclonali specifici per l'antigene (Mab) derivati dai geni con la specificità desiderata possono essere prodotti e selezionati. Si veda, ad esempio, XENOMOUSE™, Green et al. 1994, Nat. Gen. 7: 13-21; U.S. 2003-0070185, WO 96/34096, pubblicato il 31 ottobre 1996, e domanda PCT n. PCT/US96/05928, depositata il 29 aprile 1996.

In un'altra forma di realizzazione, un anticorpo monoclonale viene ottenuto dall'animale non umano e quindi modificato, ad esempio

umanizzato o deumanizzato. Winter descrive un metodo di innesto di CDR che può essere usato per preparare gli anticorpi umanizzati (domanda di brevetto britannica GB 2188638A, depositata il 26 marzo 1987; brev. US n. 5,225,539. Tutte le CDR di un particolare anticorpo umano possono essere sostituite con almeno una porzione di una CDR non umana o solamente alcune delle CDR possono essere sostituite con CDR non umane. È

necessario solamente sostituire il numero di CDR richiesto per il legame dell'anticorpo umanizzato a un antigene predeterminato.

Anticorpi umanizzati possono essere generati sostituendo le sequenze della regione variabile Fv che non sono direttamente coinvolte nel legame all'antigene con sequenze equivalenti provenienti da regioni variabili Fv umane. Metodi generali per generare anticorpi umanizzati sono forniti da Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, e by Queen et al. brevetto statunitense n. 5,585,089, 5,693,761 e 5,693,762. Questi metodi includono l'isolamento, la manipolazione, e l'espressione delle sequenze di acido nucleico che codificano tutte o una parte delle regioni variabili Fv dell'immunoglobulina provenienti da almeno una di una catena pesante o leggera. Sono disponibili numerose fonti un tale acido nucleico. Per esempio, acidi nucleici possono essere ottenuti da un ibridoma che produce un anticorpo nei confronti di un bersaglio predeterminato, come descritto sopra. Il DNA ricombinante che codifica

l'anticorpo umanizzato, o un suo frammento, può poi essere clonato in un vettore di espressione appropriato.

Ridurre l'immunogenicità di proteine che legano la callicreina plasmatica

Le proteine immunoglobuliniche che legano la callicreina plasmatica (ad esempio proteine che legano la callicreina plasmatica IgG o Fab) possono essere modificate per ridurre l'immunogenicità. L'immunogenicità ridotta è desiderabile nelle proteine che legano la callicreina plasmatica intese per uso come agenti terapeutici, poiché essa riduce la possibilità che il soggetto sviluppi una risposta nei confronti della molecola terapeutica. Tecniche utili per ridurre l'immunogenicità di proteine che legano la callicreina plasmatica includono delezione/modificazione di epitopi potenziali di cellule T umane e "germinalizzazione" di sequenze al di fuori delle CDR (ad esempio cornice e Fc).

Un anticorpo che lega la callicreina plasmatica può essere modificato mediante una delezione specifica di epitopi di cellule T umane o "deimmunizzazione", ad esempio per mezzo dei metodi divulgati in WO 98/52976 e WO 00/34317. In breve, le regioni variabili delle catene leggere e pesanti di un anticorpo sono analizzate alla ricerca di peptidi che legano MHC di classe II; questi peptidi rappresentano potenziali epitopi di cellule T (come definito in WO 98/52976 e WO 00/34317). Per il rilevamento di potenziali epitopi di cellule T, può essere applicato un approccio di modellamento

informatico detto "peptide threading" e in aggiunta una si possono cercare in una banca dati di peptidi che legano MHC di classe II i motivi presenti nelle sequenze VH e VL, come descritto in WO 98/52976 e WO 00/34317. Questi motivi legano qualsiasi tra i 18 allotipi principali di DR di MHC di classe II e quindi costituiscono potenziali epitopi di cellule T. Potenziali epitopi di cellule T possono essere eliminati sostituendo piccoli numeri di residui amminoacidici nelle regioni variabili o preferibilmente mediante singole sostituzioni amminoacidiche. Finché vengono realizzate sostituzioni conservative possibili, spesso, ma non esclusivamente, può essere usato un amminoacido comune in questa posizione nelle sequenze di anticorpo di linea germinale umane. Sequenze di linea germinale umana sono divulgate in Tomlinson, I.A. et al., 1992, J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G. P. et al., 1995, Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; Chothia, D. et al., 1992, J. Mol. Bio. 227:799-817. La directory V BASE fornisce una directory completa delle sequenze delle regioni variabili immunoglobuliniche umane (compilata da Tomlinson, I.A. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Dopo aver verificato le variazioni deimmunizzanti, gli acidi nucleici codificanti V_H e V_L possono essere costruiti mediante mutagenesi o altri metodi di sintesi (ad esempio sintesi de novo, sostituzione di cassette e via dicendo). La sequenza variabile mutagenizzata può essere facoltativamente fusa a una regione costante umana, ad esempio IgG1 umana o regioni costanti κ.

In alcuni casi, un potenziale epitopo di cellule T includerà residui che sono noti o che si predice siano importanti per la funzionalità dell'anticorpo. Per esempio, potenziali epitopi di cellule T sono solitamente condizionati verso le CDR. In aggiunta, potenziali epitopi di cellule T possono verificarsi in residui della cornice importanti per la struttura e il legame dell'anticorpo. Le variazioni per eliminare questi potenziali epitopi richiederanno in alcuni casi maggiore verifica, ad esempio producendo e testando catene con e senza la variazione. Ove possibile, potenziali epitopi di cellule T che si sovrappongono alle CDR sono stati eliminati mediante sostituzioni al di fuori delle CDR. In alcuni casi, una alterazione all'interno di una CDR è l'unica opzione, e pertanto si dovrebbero testare varianti con o senza questa sostituzione. In altri casi, la sostituzione richiesta per rimuovere un potenziale epitopo di cellule T è presso una posizione di residuo all'interno della cornice che potrebbe essere critica per il legame dell'anticorpo. In questi casi, si dovrebbero testare varianti con o senza questa sostituzione. Pertanto, in alcuni casi sono state progettate svariate regioni variabili di catena pesante e leggera varianti deimmunizzate e varie combinazioni di catene pesanti/leggere testate al fine di identificare l'anticorpo deimmunizzato ottimale. La scelta dell'anticorpo deimmunizzato finale può essere quindi fatta considerando l'affinità di legame delle diverse varianti in associazione alla misura della deimmunizzazione, ovvero il numero di potenziali epitopi di cellule T rimanenti nella regione variabile. La deimmunizzazione può essere

usata per modificare qualsiasi anticorpo, ad esempio un anticorpo che include una sequenza non umana, ad esempio un anticorpo sintetico, un anticorpo murino diverso da un anticorpo monoclonale non umano o un anticorpo isolato da una libreria di esposizione.

Gli anticorpi che legano la callicreina plasmatica sono "resi germinali" scambiando uno o più amminoacidi non di linea germinale nelle regioni cornice con i corrispondenti amminoacidi di linea germinale dell'anticorpo, purché le proprietà di legame vengano sostanzialmente mantenute. Possono essere usati metodi simili nella regione costante, ad esempio nei domini immunoglobulinici costanti.

Gli anticorpi che legano la callicreina plasmatica, ad esempio un anticorpo qui descritto, possono essere modificati al fine di rendere le regioni variabili dell'anticorpo più simili a una o più sequenze della linea germinale. Per esempio, un anticorpo può includere, una, due, tre o più sostituzioni amminoacidiche, ad esempio nella regione cornice, CDR o costante, per renderlo più simile a una sequenza di linea germinale di riferimento. Un metodo esemplare di germinalizzazione può includere identificare una o più sequenze di linea germinale che sono simili (ad esempio le più simili in una particolare banca dati) alla sequenza dell'anticorpo isolato. Sono quindi realizzate mutazioni (a livello di amminoacido) nell'anticorpo isolato, in modo incrementale o in combinazione con altre mutazioni. Per esempio, si realizza una libreria di acidi nucleici che include sequenze codificanti alcune o tutte le possibili mutazioni di linea germinale. Gli anticorpi mutati sono quindi

valutati, ad esempio per identificare un anticorpo che abbia uno o più residui aggiuntivi di linea germinale rispetto all'anticorpo isolato e che è comunque utile (ad esempio ha una attività funzionale). In una forma di realizzazione, vengono introdotti tanti residui di linea germinale in un anticorpo isolato quanto più possibile.

In una forma di realizzazione, si usa la mutagenesi per sostituire o inserire uno o più residui di linea germinale in una regione cornice e/o costante. Per esempio, un residuo della regione cornice e/o costante di linea germinale può derivare da una sequenza di linea germinale che è simile (ad esempio la più simile) alla regione non variabile che viene modificata. Dopo la mutagenesi, l'attività (ad esempio legame o altra attività funzionale) dell'anticorpo può essere valutata per determinare se il residuo o i residui di linea germinale sono tollerati (ovvero non compromettono l'attività). Mutagenesi simile può essere realizzata nelle regioni cornice.

La selezione di una sequenza di linea germinale può essere eseguita in modi differenti. Per esempio, una sequenza di linea germinale può essere selezionata se soddisfa un criterio predeterminato per selettività o similarità, ad esempio, almeno una determinata identità percentuale, ad esempio, identità di almeno il 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 99,5%. La selezione può essere eseguita usando almeno 2, 3, 5 o 10 sequenze di linea germinale. Nel caso di CDR1 e CDR2, identificare una sequenza di linea germinale può includere selezionare una tale sequenza. Nel caso

di CDR3, identificare una sequenza di linea germinale può includere selezionare una tale sequenza, ma può includere usare due sequenze di linea germinale che contribuiscono separatamente alla porzione ammino-terminale e alla porzione carbossi-terminale della sequenza. In altre implementazioni, si usano più di una o due sequenze di linea germinale, ad esempio per formare una sequenza consenso.

In una forma di realizzazione, per quanto riguarda una particolare sequenza del dominio variabile di riferimento, ad esempio una sequenza qui descritta, una sequenza del dominio variabile correlata ha almeno il 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100% delle posizioni amminoacidiche della CDR che non sono identiche ai residui nelle sequenze della CDR di riferimento, residui che sono identici a residui nelle posizioni corrispondenti in una sequenza umana di linea germinale (ovvero una sequenza amminoacidica codificata da acido nucleico di linea germinale umano).

In una forma di realizzazione, per quanto riguarda una particolare sequenza del dominio variabile di riferimento, ad esempio una sequenza qui descritta, una sequenza del dominio variabile correlata ha almeno il 30, 50, 60, 70, 80, 90 o 100% delle regioni FR identico alla sequenza della FR da una sequenza di linea germinale umana, ad esempio una sequenza di linea germinale correlata alla sequenza del dominio variabile di riferimento.

Di conseguenza, è possibile isolare un anticorpo che ha attività simile a un dato anticorpo di interesse, ma che è più simile a una o più

sequenze di linea germinale, in particolare una o più sequenze di linea germinale umane. Per esempio, un anticorpo può essere identico almeno per il 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 99,5% a una sequenza di linea germinale in una regione al di fuori delle CDR (ad esempio regioni cornice). Inoltre, un anticorpo può includere almeno 1, 2, 3, 4, o 5 residui di linea germinale in una regione CDR, il residuo di linea germinale derivando da una sequenza di linea germinale di simile (ad esempio la più simile) alla regione variabile che viene modificata. Le sequenze di linea germinale di interesse principale sono le sequenze di linea germinale umane. L'attività dell'anticorpo (ad esempio l'anticorpo di legame misurata mediante KA) può essere entro un fattore di 100, 10, 5, 2, 0,5, 0,1, e 0,001 dall'anticorpo originale.

Sequenze di linea germinale di geni di immunoglobuline umane sono state determinate e sono disponibili da una varietà di fonti, incluso l'INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM® (IMGT), e la directory V BASE (compilata da Tomlinson, I.A. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK).

Sequenze esemplari di linea germinale di riferimento per V_{kappa} includono: O12/O2, O18/O8, A20, A30, L14, L1, L15, L4/18a, L5/L19, L8, L23, L9, L24, L11, L12, O11/O1, A17, A1, A18, A2, A19/A3, A23, A27, A11, L2/L16, L6, L20, L25, B3, B2, A26/A10, e A14. Si veda, ad esempio, Tomlinson et al., 1995, EMBO J. 14(18):4628-3.

Una sequenza di linea germinale di riferimento per il dominio variabile di HC può essere basata su una sequenza che ha particolari

strutture canoniche, ad esempio 1-3 strutture nelle anse ipervariabili H1 e H2. Le strutture canoniche delle anse ipervariabili di un dominio variabile di immunoglobulina possono essere dedotte dalla sua sequenza, come descritto in Chothia et al., 1992, J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., 1992, J. Mol. Biol. 227:776-798); e Tomlinson et al., 1995, EMBO J. 14(18):4628-38. Sequenze esemplari con una struttura 1-3 includono: DP-1, DP-8, DP-12, DP-2, DP-25, DP-15, DP-7, DP-4, DP-31, DP-32, DP-33, DP-35, DP-40, 7-2, hv3005, hv3005f3, DP-46, DP-47, DP-58, DP-49, DP-50, DP-51, DP-53, e DP-54.

Produzione di proteine

Possono essere usati metodi standard ricombinanti per acidi nucleici per esprimere una proteina che lega la callicreina plasmatica. In generale, una sequenza di acido nucleico codificante la proteina viene clonata in un vettore di espressione di acidi nucleici. Ovviamente se la proteina include più catene polipeptidiche, ciascuna catena può essere clonata in un vettore di espressione, ad esempio lo stesso vettore o vettori differenti, che sono espressi nella stessa cellula o in cellule differenti.

Produzione di anticorpi. Alcuni anticorpi, ad esempio i Fab, possono essere prodotti in cellule batteriche, ad esempio, cellule di *E. coli* (si veda ad esempio, Nadkarni, A. et al., 2007 Protein Expr Purif 52(1):219-29). Per esempio, se il Fab è codificato da sequenze in un vettore per esposizione fagica che include un codone di stop sopprimibile tra l'entità per l'esposizione e una proteuna celluleina di

batteriofago (o un suo frammento), l'acido nucleico vettore può essere trasferito in una cellula batterica che non è in grado di sopprimere un codone di stop. In questo caso, il Fab non è fuso alla proteina del gene III ed è secreto nel periplasma e/o terreno.

Gli anticorpi possono essere prodotti anche in cellule eucariotiche. In una forma di realizzazione, gli anticorpi (ad esempio, scFv) sono espressi in una cellula di lievito come Pichia (si veda, ad esempio, Powers et al., 2001, J. Immunol. Methods. 251:123-35; Schoonooghe S. et al., 2009 BMC Biotechnol. 9:70; Abdel-Salam, HA. et al. 2001 Appl Microbiol Biotechnol 56(1 -2): 157-64; Takahashi K. et al., 2000 Biosci Biotechnol Biochem 64(10):2138-44; Edqvist, J. et al., 1991 J Biotechnol 20(3):291 -300), Hanseula, o Saccharomyces. Un tecnico del ramo è in grado di ottimizzare la produzione di anticorpi nel lievito ottimizzando, ad esempio, le condizioni di ossigenazione (si veda ad esempio, Baumann K., et al. 2010 BMC Syst. Biol. 4: 141), osmolarità (si veda ad esempio, Dragosits, M. et al., 2010 BMC Genomics 11:207), temperatura (si veda ad esempio, Dragosits, M. et al., 2009 J Proteome Res. 8(3): 1380-92), condizioni di fermentazione (si veda ad esempio, Ning, D. et al. 2005 J. Biochem. e Mol. Biol. 38(3): 294-299), ceppo di lievito (si veda ad esempio, Kozyr, AV et al. 2004 Mol Biol (Mosk) 38(6): 1067-75; Horwitz, AH. et al., 1988 Proc Natl Acad Sci U S A 85(22): 8678-82; Bowdish, K. et al. 1991 J Biol Chem 266(18):11901-8), sovraespressione di proteine per potenziare la produzione di anticorpi (si veda ad esempio, Gasser, B. et al., 2006

Biotechol. Bioeng. 94(2):353-61), livello di attività della coltura (si veda ad esempio, Kobayashi H., et al. 1997 FEMS Microbiol Lett 152(2):235-42), concentrazioni di substrati e/o ioni (ad esempio si veda Ko JH. et al., 2996 Appl Biochem Biotechnol 60(1):41 - 8). In aggiunta, possono essere usati sistemi in lievito per produrre anticorpi con una emivita prolungata (si veda ad esempio, Smith, BJ. et al. 2001 Bioconjug Chem 12(5):750-756),

In una forma di realizzazione preferita, gli anticorpi sono prodotti in cellule di mammifero. Cellule ospiti di mammifero preferite per esprimere gli anticorpi clonati o loro frammenti che legano l'antigene includono cellule ovariche di criceto cinese (cellule CHO) (incluse cellule CHO dhfr-, descritte in Urlaub e Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, usate con un marcatore selezionabile DHFR, ad esempio come descritto in Kaufman e Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601 621), linee cellulari linfocitarie, ad esempio, cellule di mieloma NS0 e cellule SP2, cellule COS, cellule HEK293T (J. Immunol. Methods (2004) 289(1-2):65-80), e una cellula da un animale transgenico, ad esempio un mammifero transgenico. Per esempio, la cellula è una cellula epiteliale mammaria.

In alcune forme di realizzazione, le proteine che legano la callicreina plasmatica sono prodotte in un sistema vegetale o privo di cellule (si veda ad esempio, Galeffi, P., et al., 2006 J Transl Med 4:39).

In aggiunta alla sequenza di acido nucleico codificante il dominio immunoglobulinico diversificato, i vettori di espressione

ricombinanti possono trasportare ulteriori sequenze, come sequenze che regolano la replicazione del vettore in cellule ospiti (ad esempio, le origini di replicazione) e geni marcatori selezionabili. Il gene marcatore selezionabile facilita la selezione delle cellule ospiti in cui il vettore è stato introdotto (si vedano, ad esempio, brevetti US n. 4,399,216, 4,634,665 e 5,179,017). Per esempio, tipicamente il gene marcatore selezionabile conferisce resistenza ai farmaci, come G418, igromicina o metotrexato, in una cellula ospite in cui il vettore è stato introdotto. Geni marcatori selezionabili preferiti includono il gene della diidrofolato reduttasi (DHFR) (per l'utilizzo in cellule ospiti *dhfr*⁻ con la selezione/amplificazione del metotrexato) e il gene *neo* (per la selezione di G418).

In un sistema esemplare per l'espressione ricombinante di un anticorpo, o di una sua porzione di legame all'antigene, della divulgazione, un vettore di espressione ricombinante codificante sia la catena pesante sia la catena leggera dell'anticorpo viene introdotto in cellule CHO *dhfr*⁻ mediante trasfezione mediata da fosfato di calcio. All'interno del vettore di espressione ricombinante, i geni delle catene pesanti e leggere dell'anticorpo sono ciascuno collegato operativamente a elementi regolatori enhancer/promotori (ad esempio derivati da SV40, CMV, adenovirus e simili, come elemento regolatore enhancer CMV/promotore AdMLP o un elemento regolatore enhancer SV40/promotore AdMLP) per condurre livelli elevati di trascrizione dei geni. Il vettore di espressione ricombinante reca anche un gene DHFR

che permette la selezione di cellule CHO che sono state trasfettate con il vettore usando selezione/amplificazione con metotrexato. Le cellule ospiti trasformanti selezionate sono coltivate per permettere l'espressione delle catene pesanti e leggere dell'anticorpo e l'anticorpo intatto viene recuperato dal terreno di coltura. Per preparare il vettore di espressione ricombinante, trasfettare le cellule ospiti, selezionare i trasformanti, coltivare le cellule ospiti e recuperare l'anticorpo dal terreno di coltura vengono usate tecniche standard di biologia molecolare. Per esempio, alcuni anticorpi possono essere isolati mediante cromatografia di affinità con matrice accoppiata a Proteina A o Proteina G.

Per anticorpi che includono un dominio Fc, il sistema per la produzione di anticorpi può produrre anticorpi in cui la regione Fc è glicosilata. Per esempio, il dominio Fc delle molecole IgG è glicosilato sull'asparagina 297 nel dominio CH2. Questa asparagina è il sito per la modificazione con oligosaccaridi di tipo biantennario. È stato dimostrato che questa glicosilazione è necessaria per le funzioni effettrici mediate dai recettori Fcg e Clq del complemento (Burton e Woof, 1992, Adv. Immunol. 51:1-84; Jefferis et al., 1998, Immunol. Rev. 163:59-76). In una forma di realizzazione, il dominio Fc è prodotto in un sistema di espressione di mammifero che glicosila in modo appropriato il residuo corrispondente all'asparagina 297. Il dominio Fc può includere anche altre modificazioni post-traduzionali eucariotiche.

Gli anticorpi possono essere prodotti anche da un animale transgenico. Per esempio, il brevetto U.S. n. 5,849,992 descrive un metodo per esprimere un anticorpo nella ghiandola mammaria di un animale transgenico. Viene costruito un transgene che include un promotore specifico del latte e acidi nucleici codificanti l'anticorpo di interesse e una sequenza segnale per la secrezione. Il latte prodotto dalle femmine di tali mammiferi transgenici include, ivi secreto, l'anticorpo di interesse. L'anticorpo può essere purificato dal latte, o per alcune applicazioni, usato direttamente.

Caratterizzazione di proteine che legano la callicreina plasmatica

IC_{50} (Concentrazione inibente al 50%) e EC_{50} (Concentrazione efficace al 50%). All'interno di una serie o gruppo di proteine di legame, quelle che hanno valori di IC_{50} o EC_{50} di bassi sono considerate inibitori più potenti della callicreina plasmatica rispetto alle proteine di legame aventi valori di IC_{50} o EC_{50} più elevati. Proteine di legame esemplari hanno un valore di IC_{50} inferiore a 800 nM, 400 nM, 100 nM, 25 nM, 5 nM, o 1 nM, ad esempio misurato in un saggio in vitro per l'inibizione dell'attività di callicreina plasmatica quando la callicreina plasmatica è a 2 pM.

Le proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere caratterizzate anche in rifermento all'attività di eventi di segnalazione del Fattore XII e di HMWK (chininogeno a elevato peso molecolare), ad esempio, la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina.

Le proteine di legame possono essere valutate anche per la selettività nei confronti della callicreina plasmatica. Per esempio, una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere analizzata per la sua potenza nei confronti della callicreina plasmatica e un pannello di callicreine un valore di IC_{50} o EC_{50} può essere determinato per ciascuna callicreina. In una forma di realizzazione, un composto che dimostra un valore di IC_{50} o valore di EC_{50} basso per la callicreina plasmatica e un valore di IC_{50} o valore di EC_{50} più alto, ad esempio di almeno 2, 5, o 10 volte, per un'altra callicreina all'interno del pannello di test viene considerato selettivo nei confronti della callicreina plasmatica.

Uno studio di farmacocinetica in ratto, topi o scimmia può essere eseguito con le proteine che legano la callicreina plasmatica per determinare l'emivita della callicreina plasmatica nel siero. Analogamente, l'effetto della proteina di legame può essere valutato *in vivo,* ad esempio, in un modello per una malattia (ad esempio edema indotto da carragenina nella zampa posteriore del ratto (Winter et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1962; 111:544-7)), per uso come agente terapeutico, per esempio, per trattare una malattia o condizione qui descritta, ad esempio un disturbo associato a callicreina plasmatica.

Composizioni farmaceutiche

Le proteine (ad esempio proteine di legame) che legano la callicreina plasmatica (ad esempio callicreina plasmatica umana e/o callicreina plasmatica murina) e, ad esempio, includono almeno una regione variabile immunoglobulinica, possono essere usate in metodi

per trattare (o prevenire) una malattia o condizione associata a callicreina plasmatica. Le proteine di legame possono essere presenti in una composizione, ad esempio una composizione farmaceuticamente accettabile o composizione farmaceutica, che include una proteina che lega la callicreina plasmatica, ad esempio una molecola anticorpale o altro polipeptide o peptide identificato come legante la callicreina plasmatica, come qui descritto. La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere formulata con un trasportatore farmaceuticamente accettabile. Le composizioni farmaceutiche includono composizioni terapeutiche e composizioni diagnostiche, ad esempio composizioni che includono proteine che legano la callicreina plasmatica marcate per imaging *in vivo*, e composizioni che includono proteine che legano la callicreina plasmatica marcate per trattare (o prevenire) una malattia associata a callicreina plasmatica.

Un trasportatore farmaceuticamente accettabile include qualsiasi e tutti i solventi, mezzi di dispersione, rivestimenti, agenti antibatterici e antifungini, agenti isotonici e che ritardano l'assorbimento e simili che sono fisiologicamente compatibili. Preferibilmente, il trasportatore è idoneo per somministrazione endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, parenterale, spinale o epidermica (ad esempio mediante iniezione o infusione), sebbene siano contemplati anche trasportatori per inalazione e somministrazione intranasale. A seconda della via di somministrazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica può essere rivestita in un materiale per

proteggere il composto dall'azione di acidi e altre condizioni naturali che possono disattivare il composto.

Un sale farmaceuticamente accettabile è un sale che mantiene l'attività biologica desiderata del composto e non conferisce alcun effetto tossicologico indesiderato (si veda ad esempio Berge, S.M., et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19). Esempi di tali sali includono sali di addizione di acidi e sali di addizione di basi. I sali da addizione di acidi includono quelli derivati da acidi inorganici non tossici, come acido cloridrico, nitrico, fosforico, solforico, bromidrico, iodidrico, fosforoso, e simili, nonché da acidi organici non tossici come acidi mono e dicarbossilici alifatici, acidi alcanoici fenil-sostituiti, acidi idrossi alcanoici, acidi aromatici, acidi solfonici alifatici e aromatici, e simili. I sali di addizione di basi includono quelli derivati da metalli alcalino-terrosi, come sodio, potassio, magnesio, calcio e simili, nonché da ammine organiche non tossiche come N,N'-dibenziletilendiammina, N-metilglucammina, coroprocaina, colina, dietanolammina, etilendiammina, procaina e simili.

Le composizioni possono essere in una varietà di forme. Queste includono, per esempio, forme di dosaggio liquide, semi-solide e solide come soluzioni liquide (ad es., soluzioni iniettabili e infondibili), dispersioni o sospensioni, compresse, pillole, polveri, liposomi e supposte. La forma può dipendere dalla modalità di somministrazione intesa e dall'applicazione terapeutica. Molte composizioni sono sotto forma di soluzioni iniettabili o infondibili, come composizioni simili a

quelle usate per la somministrazione di esseri umani di anticorpi. Una modalità di somministrazione esemplare è parenterale (ad es., endovenosa, sottocutanea, intraperitoneale, intramuscolare). In una forma di realizzazione, la proteina che lega la callicreina plasmatica è idonea per somministrazione mediante infusione endovenosa o iniezione. In un'altra forma di realizzazione preferita, la proteina che lega la callicreina plasmatica è idonea per somministrazione mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea.

Le locuzioni "somministrazione parenterale" e "somministrato per via parenterale", come qui utilizzate, significano a modalità di somministrazione diverse dalla somministrazione enterale e topica, solitamente mediante iniezione, e includono, in via non limitativa, iniezione e infusione endovenose, intramuscolari, intraarteriosi, intratecali, intracapsulari, intraorbitali, intracardiache, intradermiche, intraperitoneali, transtracheali, sottocutanee, sottocuticolari, intraarticolari, sottocapsulari, subaracnoidee, intraspinali, epidurali e intrasternali.

La composizione può essere formulata come soluzione, microemulsione, dispersione, liposoma, o altra struttura ordinata a concentrazione di farmaco elevata. Soluzioni iniettabili sterili possono essere preparate incorporando la proteina di legame nella quantità necessaria in un solvente appropriato con uno o una combinazione di ingredienti elencati sopra, come necessario, seguito dalla sterilizzazione filtrata. In generale, le dispersioni vengono preparate

incorporando il composto attivo in un veicolo sterile che contiene un mezzo di dispersione basico e gli altri ingredienti richiesti tra quelli elencati in precedenza. Nel caso di polveri sterili per la preparazione di soluzioni iniettabili sterili, i metodi di preparazione preferiti sono essiccazione in vuoto e liofilizzazione, che producono una polvere dell'ingrediente attivo più un qualsiasi ingrediente desiderato aggiuntivo da una sua soluzione precedentemente sottoposta a filtrazione sterile. La corretta fluidità di una soluzione può essere mantenuta, per esempio, mediante l'uso di un rivestimento come la lecitina, mediante il mantenimento della dimensione particellare richiesta nel caso di una dispersione e mediante l'uso di tensioattivi. L'assorbimento prolungato delle composizioni iniettabili può essere conseguito includendo nella composizione un agente che ritarda l'assorbimento, per esempio, sali di monostearato e gelatina.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere somministrata attraverso una varietà di metodi, sebbene per molte applicazioni la via/modalità di somministrazione sia iniezione o infusione endovenosa. Per esempio, per applicazioni terapeutiche, la proteina che lega la callicreina plasmatica può essere somministrata mediante infusione endovenosa a una velocità inferiore a 30, 20, 10, 5, o 1 mg/min per raggiungere una dose di circa da 1 a 100 mg/m^2 o da 7 a 25 mg/m^2. La via e/o modalità di somministrazione varierà a seconda dei risultati desiderati. In determinate forme di realizzazione, il composto attivo può essere preparato con un trasportatore che

proteggeranno il composto dal rilascio rapido, come una formulazione a rilascio controllato, inclusi impianti e sistemi di rilascio microincapsulati. Possono essere usati polimeri biodegradabili e biocompatibili, come etilene vinil acetato, polianidridi, acido poliglicolico, collagene, poliortoesteri e acido polilattico. Sono disponibili molti metodi per la preparazione di tali formulazioni. Si veda, ad es., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, curatore, 1978, Marcel Dekker, Inc., New York.

Le composizioni farmaceutiche possono essere somministrate con dispositivi medici. Per esempio, in una forma di realizzazione, una composizione farmaceutica qui divulgata può essere somministrata con un dispositivo, ad esempio, un dispositivo per iniezione ipodermico privo di ago, una pompa o impianto.

In determinate forme di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere formulata per garantire la corretta distribuzione in vivo. Per esempio, la barriera ematoencefalica (BEE) esclude molti composti altamente idrofili. Per garantire che i composti terapeutici qui divulgati attraversino la BEE (se desiderato), questi possono essere formulati, per esempio, in liposomi. Per metodi di produzione di liposomi, si vedano, ad esempio, i brevetti U.S. n. 4,522,811; 5,374,548; e 5,399,331. I liposomi possono comprendere uno o più gruppi funzionali che sono trasportati selettivamente in cellule o organi specifici; pertanto, potenziano il rilascio del farmaco (si veda, ad esempio, V.V. Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685).

I regimi posologici sono corretti per fornire la risposta desiderata ottimale (ad es., una risposta terapeutica). Per esempio, può essere somministrato un singolo bolo, possono essere somministrate svariate dosi suddivise nel tempo o la dose può essere ridotta o aumentata in modo proporzionale come indicato dalle esigenze della situazione terapeutica. È particolarmente vantaggioso formulare composizioni parenterali in forma farmaceutica unitaria per comodità di somministrazione e uniformità di dosaggio. Forma farmaceutica unitaria, come usata qui, si riferisce a unità fisicamente discrete idonee come dosaggi unitari per i soggetti da trattare; ciascuna unità contiene una quantità predeterminata di composto attivo calcolata in modo da produrre l'effetto terapeutico desiderato in associazione con il trasportatore farmaceutico necessario. La descrizione per le forme di dosaggio unitario può essere dettata e direttamente dipendente da (a) le caratteristiche uniche del composto attivo e dal particolare effetto terapeutico da ottenere, e (b) le limitazioni intrinseche nell'arte della composizione di tale composto attivo per il trattamento di sensibilità in individui.

Un intervallo esemplificativo, non limitativo per una quantità terapeuticamente o profilatticamente efficace di una proteina di legame (ad esempio un anticorpo) qui divulgata è 0,1-20 mg/kg, più preferibilmente 1-10 mg/kg. Un anticorpo anti-callicreina plasmatica può essere somministrato, ad esempio, mediante infusione endovenosa, ad esempio, a una velocità inferiore a 30, 20, 10, 5, o 1 mg/min per

raggiungere una dose di circa da 1 a 100 mg/m^2 o da circa 5 a 30 mg/m^2. Per proteine di legame con peso molecolare inferiore rispetto a un anticorpo, quantità appropriate possono essere inferiori in modo proporzionale. I valori dei dosaggi possono variare a seconda del tipo e della gravità della condizione da alleviare. Per un particolare soggetto, regimi posologici specifici possono essere regolati nel tempo secondo la singola necessità e il giudizio professionale della persona che somministra o supervisiona la somministrazione delle composizioni.

Le composizioni farmaceutiche qui divulgate possono includere una "quantità terapeuticamente efficace" o una "quantità profilatticamente efficace" di una proteina che lega la callicreina plasmatica qui divulgata. Una "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a una quantità efficace, a dosaggi e per periodi di tempo necessari, per raggiungere il desiderato risultato terapeutico. Una quantità terapeuticamente efficace della composizione può variare a seconda di fattori come stato di malattia, età, sesso e peso dell'individuo, e della capacità della proteina di indurre una risposta desiderata nell'individuo. Una quantità terapeuticamente efficace è anche una in cui su qualsiasi effetto tossico o dannoso della composizione prevalgono gli effetti terapeuticamente benefici.

Un "dosaggio terapeuticamente efficace" modula preferibilmente un parametro misurabile, ad esempio, livelli di anticorpi IgG circolanti di un grado statisticamente significativo o almeno di circa il 20%, più preferibilmente almeno del 40%, ancora più preferibilmente

almeno del 60% e ancora più preferibilmente di almeno circa l'80% rispetto a soggetti non trattati. La capacità di un composto di modulare un parametro misurabile, ad esempio, un parametro associato a malattia, può essere valutata in un sistema modello animale predittivo dell'efficacia in disturbi e condizioni umane, ad esempio una malattia associata a callicreina plasmatica. In alternativa, questa proprietà di una composizione può essere valutata esaminando la capacità del composto di modulare un parametro *in vitro*.

Una "quantità profilatticamente efficace" si riferisce a una quantità efficace, ai dosaggi e per periodi di tempo necessari, per raggiungere il desiderato risultato profilattico. Tipicamente, dal momento che una dose profilattica è usata in soggetti prima o in una fase precoce della malattia, una quantità profilatticamente efficace sarà inferiore alla quantità terapeuticamente efficace.

Stabilizzazione e permanenza

In una forma di realizzazione, una proteina che lega la callicreina plasmatica è associata fisicamente a un gruppo funzionale che migliora la sua stabilizzazione e/o permanenza in circolazione, ad esempio in sangue, siero, linfa o altro tessuto, ad esempio di almeno 1,5, 2, 5, 10 o 50 volte. Per esempio, una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere associata a un polimero, ad esempio, un

polimero sostanzialmente non antigenico, come ossidi di polialchilene o ossidi di polietilene. Polimeri idonei varieranno

sostanzialmente nel peso. Possono essere usati polimeri aventi pesi molecolari medi numerici che variano da circa 200 a circa 35.000 (o da circa 1.000 a circa 15.000, e da 2.000 a circa 12.500). Per esempio, una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere coniugata a un polimero idrosolubile, ad esempio polimeri polivinilici idrofili, ad esempio alcol polivinilico e polivinilpirrolidone. Un elenco non limitante di tali polimeri include omopolimeri di ossido di polialchilene, come glicole polietilenico (PEG) o glicoli polipropilenici, polioli poliossietilenati, loro copolimeri e loro copolimeri a blocchi, purché la idrosolubilità dei copolimeri a blocchi sia mantenuta.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere associata anche a una proteina trasportatore, ad esempio, albumina sierica, come albumina sierica umana (si veda ad esempio, Smith, BJ. et al., 2001 Bioconjug Chem 12(5): 750-756). Per esempio, può essere usata una fusione traduzionale per associare la proteina trasportatore alla proteina che lega la callicreina plasmatica.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere anche modificata come derivato di esilazione. Processi per l'esilazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica utilizzano idrossi etil amido per modificare la proteina. L'esilazione di una proteina può prolungare l'emivita in circolazione della proteina e ridurre anche la clearance renale.

Kit

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere fornita in un kit, ad esempio, come componente di un kit. Per esempio, il kit include (a) una proteina che lega la callicreina plasmatica, ad esempio una composizione (ad esempio una composizione farmaceutica) che include una proteina che lega la callicreina plasmatica e facoltativamente (b) materiale informativo. Il materiale informativo può essere descrittivo, istruttivo, di marketing o altro materiale che riguarda un metodo qui descritto e/o l'uso di una proteina che lega la callicreina plasmatica, ad esempio per un metodo qui descritto.

Il materiale informativo del kit non è limitato nella sua forma. In un caso, il materiale informativo può includere informazioni circa la produzione del composto, il peso molecolare del composto, la concentrazione, data di scadenza, informazioni su lotto o sito di produzione e via dicendo. In un caso, il materiale informativo

riguarda l'uso della proteina di legame per trattare, prevenire o diagnosticare disturbi e condizioni, ad esempio una malattia o condizione associata a callicreina plasmatica.

In un caso, il materiale informativo può includere istruzioni per somministrare una proteina che lega la callicreina plasmatica in modo idoneo per eseguire i metodi qui descritti, ad esempio in una dose, forma farmaceutica, o modalità di somministrazione idonea (ad esempio una dose, forma farmaceutica o modalità di somministrazione qui descritta). In un altro caso, il materiale informativo può includere

istruzioni per somministrare una proteina che lega la callicreina plasmatica a un soggetto idoneo, ad esempio un essere umano, ad esempio un essere umano avente, o a rischio per, un disturbo o una condizione qui descritti, ad esempio una malattia o condizione associata a callicreina plasmatica. Per esempio, il materiale può includere istruzioni per somministrare una proteina che lega la callicreina plasmatica a un paziente con un disturbo o una condizione qui descritti, ad esempio una malattia associata a callicreina plasmatica. Il materiale informativo dei kit non è limitato nella sua forma. In molti casi, il materiale informativo, ad esempio istruzioni, viene fornito in forma stampata, ma può essere anche in altri formati, come materiale informatico.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere fornita in qualsiasi forma, ad esempio forma liquida, essiccata o liofilizzata. Si preferisce che una proteina che lega la callicreina plasmatica sia sostanzialmente pura e/o sterile. Quando una proteina che lega la callicreina plasmatica viene fornita in una soluzione liquida, la soluzione liquida è preferibilmente una soluzione acquosa, con una soluzione acquosa sterile che è preferita. Quando una proteina che lega la callicreina plasmatica viene fornita come forma essiccata, la ricostituzione avviene in generale con l'aggiunta di un solvente idoneo. Il solvente, ad esempio, acqua o tampone sterile, può essere fornito facoltativamente nel kit.

Il kit può includere uno o più contenitori per la composizione contenenti una proteina che lega la callicreina plasmatica. In alcuni casi, il kit contiene contenitori separati, divisori o comparti per la composizione e il materiale informativo. Per esempio, la composizione può essere contenuta in un flacone, fiala o siringa, e il materiale informativo può essere contenuto in associazione al contenitore. In altri casi, gli elementi separati del kit sono contenuti all'interno di un singolo contenitore non suddiviso. Per esempio, la composizione è contenuta in un flacone, fiala o siringa che ha attaccato su di essa il materiale informativo sotto forma di etichetta. In alcuni casi, il kit contiene una pluralità (ad esempio una confezione) di singoli contenitori, ciascuno contenente una o più forme farmaceutiche unitarie (ad esempio una forma farmaceutica qui descritta) di una proteina che lega la callicreina plasmatica

. Per esempio, il kit include una pluralità di siringhe, ampolle, confezioni di alluminio o confezioni in blister, ciascuna contenente una singola dose unitaria di una proteina che lega la callicreina plasmatica. I contenitori dei kit possono essere chiusi ermeticamente, impermeabili (ad esempio impermeabili a variazioni in umidità o all'evaporazione) e/o protetti dalla luce.

Il kit include facoltativamente un dispositivo idoneo per la somministrazione della composizione, ad esempio una siringa, inalatore, contagocce (ad esempio contagocce oculari), tampone (ad esempio tampone di cotone o tampone di legno) o qualsiasi dispositivo

di rilascio di questo tipo. In un caso, il dispositivo è un dispositivo impiantabile che dispensa dosi pre-misurate della proteina di legame. La divulgazione presenta anche un metodo per fornire un kit, ad esempio, combinando i componenti qui descritti.

Trattamenti

Le proteine che legano la callicreina plasmatica, ad esempio, come qui descritte, hanno utilità terapeutiche e profilattiche, in particolare in soggetti umani. Queste proteine di legame sono somministrate a un soggetto per trattare, prevenire e/o diagnosticare una varietà di disturbi e condizioni, inclusa ad esempio, una malattia associata a callicreina plasmatica, anche a cellule in coltura, ad esempio in vitro o ex vivo. Per esempio, queste proteine di legame possono essere usate per modificare gli effetti della callicreina plasmatica rilasciata da cellule in coltura (Lilla et al., J Biol Chem. 284(20): 13792-13803 (2009)). Il trattamento include la somministrazione di una quantità efficace ad alleviare, allentare, alterare, porre rimedio a, migliorare, correggere i sintomi del disturbo o della predisposizione nei confronti del disturbo. Il trattamento può anche ritardare la comparsa, ad esempio, prevenire la comparsa o prevenire il deterioramento di una malattia o condizione.

Come qui utilizzata, una quantità di agente di legame a un bersaglio efficace a prevenire un disturbo, o una quantità attiva dal punto di vista profilattico dell'agente di legame, si riferisce a una quantità di un agente di legame a un bersaglio, ad esempio una

proteina che lega la callicreina plasmatica, ad esempio un anticorpo anti-callicreina plasmatica qui descritto, che è efficace, alla somministrazione in singola dose o multipla al soggetto, per prevenire o ritardare il verificarsi della comparsa o recidiva di un disturbo, ad esempio un disturbo qui descritto, ad esempio una malattia associata a callicreina plasmatica.

I metodi per somministrare le proteine che legano la callicreina plasmatica e altri agenti sono descritti anche in "Composizioni farmaceutiche". Dosaggi idonei delle molecole usate possono dipendere dall'età e dal peso del soggetto e dal particolare farmaco usato. Le proteine di legame possono essere usate come agenti competitivi per inibire, ridurre una interazione indesiderata, ad esempio tra la callicreina plasmatica e il suo substrato (ad esempio Fattore XII o HMWK). La dose della proteina che lega la callicreina plasmatica può essere la quantità sufficiente a bloccare il 90%, 95%, 99%, o 99,9% dell'attività della callicreina plasmatica nel paziente, specialmente presso il sito della malattia. A seconda della malattia, questo può richiedere 0,1, 1,0, 3,0, 6,0, o 10,0 mg/Kg. Per una IgG avente una massa molecolare di 150.000 g/mole (due siti di legame) queste dosi corrispondono a circa 18 nM, 180 nM, 540 nM, 1,08 μM, e 1,8 μM di siti di legame per un volume di sangue di 5 L.

A volte, le proteine che legano la callicreina plasmatica sono usate per inibire una attività (ad esempio almeno una attività di callicreina plasmatica, ad esempio ridurre la produzione di Fattore XIIa

e/o bradichinina) della callicreina plasmatica, ad esempio *in vivo*. Le proteine di legame possono essere usate da sole o coniugate a un agente, ad esempio un farmaco citotossico, enzima citotossina o radioisotopo. Questo metodo include: somministrare la proteina di legame da sola o attaccata a un agente (ad esempio un farmaco citotossico) a un soggetto che richiede tale trattamento. Per esempio, proteine che legano la callicreina plasmatica che non inibiscono sostanzialmente la callicreina plasmatica possono essere usate per rilasciare nanoparticelle contenente agenti, come tossine, a cellule o tessuti associati a callicreina plasmatica, ad esempio per trattare un disturbo associato a callicreina plasmatica.

Dal momento che le proteine che legano la callicreina plasmatica riconoscono cellule che esprimono la callicreina plasmatica e possono legare cellule che sono associate a (ad esempio in prossimità o intrecciate con) un disturbo o condizione associato a callicreina plasmatica, proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere usate per inibire una attività (ad esempio inibire almeno una attività della callicreina plasmatica, ad esempio ridurre la produzione di Fattore XIIa e/o bradichinina) qualsiasi tra tali cellule e inibire la malattia associata a callicreina plasmatica. La riduzione dell'attività della callicreina plasmatica può inibire indirettamente cellule che possono essere dipendenti dall'attività della callicreina plasmatica per lo sviluppo e/o la progressione di un disturbo associato a callicreina plasmatica.

Le proteine di legame possono essere usate per rilasciare un agente (ad esempio qualsiasi di una varietà di farmaci citotossici e terapeutici) a cellule e tessuti dove la callicreina plasmatica è presente. Agenti esemplari includono un composto che emette radiazioni, molecole di origine vegetale, fungina o batterica, proteine biologiche e loro miscele. I farmaci citotossici possono essere farmaci citotossici che agiscono per via intracellulare, come tossine, emettitori di radiazioni a corto raggio, ad esempio α-emettitori di energia elevata a corto raggio.

Per bersagliare le cellule che esprimono la callicreina plasmatica, si può usare un sistema a base di profarmaci. Per esempio, una prima proteina viene coniugata a un profarmaco che è attivato solamente quando in stretta prossimità con un attivatore del profarmaco. L'attivatore del profarmaco è coniugato a una seconda proteina di legame, preferibilmente una che lega un sito non competitivo sulla molecola bersaglio. Il fatto che due proteine di legame leghino siti di legame competitivi o non competitivi può essere determinato mediante saggi di legame competitivi convenzionali. Coppie esemplari di farmaco-profarmaco sono descritte in Blakely et al., (1996) Cancer Research, 56:3287 3292.

Le proteine che legano la callicreina plasmatica possono essere usate direttamente in vivo, per determinare cellule esprimenti l'antigene attraverso citotossicità naturale dipendente dal complemento (CDC) o citotossicità cellulare dipendente da anticorpi (ADCC). Le proteine di legame qui descritte possono includere dominio effettore

che lega il complemento, come le porzioni Fc di IgG1, -2 o -3, o le porzioni corrispondenti di IgM che legano il complemento. A volte, una popolazione di cellule bersaglio viene ex vivo trattata con un agente di legame qui descritto e cellule effettrici appropriate. Il trattamento può essere integrato con l'aggiunta di complemento o siero contenente complemento. Inoltre, la fagocitosi delle cellule bersaglio rivestite da una proteina di legame qui descritta può essere migliorata tramite il legame di proteine del complemento. A volte, le cellule rivestite dalla proteina di legame che include un dominio effettore che lega il complemento sono lisate dal complemento.

Metodi per somministrare le proteine che legano la callicreina plasmatica sono descritti in "Composizioni farmaceutiche". Dosaggi idonei delle molecole usate dipenderanno dall'età e dal peso del soggetto e dal particolare farmaco usato. Le proteine di legame possono essere usate come agenti competitivi per inibire, ridurre una interazione indesiderata, ad esempio tra un agente naturale o patologico e la callicreina plasmatica.

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere usata per rilasciare macro e micromolecole, ad esempio un gene nella cellula a scopo di terapia genica nell'endotelio o epitelio e bersagliare solamente i tessuti esprimenti la callicreina plasmatica. Le proteine di legame possono essere usate per rilasciare una varietà di farmaci citotossici inclusi farmaci terapeutici, un composto che emette radiazioni, molecole di origine vegetale, fungina o batterica, proteine

biologiche e loro miscele. I farmaci citotossici possono essere farmaci citotossici che agiscono per via intracellulare, come tossine, emettitori di radiazioni a corto raggio, inclusi, per esempio gli α-emettitori di energia elevata a corto raggio qui descritti.

Nel caso di tossine polipeptidiche, possono essere usate tecniche con acidi nucleici ricombinanti per costruire un acido nucleico che codifica la proteina di legame (ad esempio, anticorpo o suo frammento di legame all'antigene) e la citotossina (o un suo componente polipeptidico) come fusioni traduzionali. L'acido nucleico ricombinante viene quindi espresso, ad esempio, in cellule e il polipeptide di fusione codificato isolato.

In alternativa, la proteina che lega la callicreina plasmatica può essere accoppiata a emettitori di radiazioni a energia elevata, per esempio un radioisotopo, come ^{131}I, un γ-emettitore, che, quando localizzati presso un sito, determinano la distruzione di svariati diametri cellulari. Si veda, ad esempio, S.E. Order, "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy", Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy, R.W. Baldwin et al. (a cura di), pagine 303 316 (Academic Press 1985). Altri radioisotopi idonei includono emettitori, come ^{212}Bi, ^{213}Bi, e ^{211}At, e b emettitori, come ^{186}Re e ^{90}Y. Inoltre, ^{177}Lu può essere usato inoltre sia come agente per imaging sia come agente citotossico.

La radioimmunoterapia (RIT) che usa anticorpi marcati con ^{131}I, ^{90}Y, e ^{177}Lu è in fase di intensa indagine clinica. Vi sono differenze

significative nelle caratteristiche fisiche di questi tre nucleici e, di conseguenza, la scelta del radionuclide è molto critica al fine di rilasciare la massima dose di radiazioni a un tessuto di interesse. Le particelle a energia beta più elevata di ^{90}Y possono essere idonee per masse tumorali. Le particelle a energia beta relativamente bassa di ^{131}I sono ideali, ma la dealogenazione in vivo di molecole radioiodurate è uno svantaggio importante per internalizzare l'anticorpo. Al contrario, ^{177}Lu ha particella a bassa energia beta con un raggio di solamente 0,2-0,3 mm e rilascia una dose di radiazioni di molto inferiore nel midollo osseo rispetto a ^{90}Y. In aggiunta, a causa dell'emivita fisica più lunga (rispetto a ^{90}Y), i tempi di permanenza sono più elevati. Di conseguenza, possono essere somministrate attività più elevate (quantità maggiori di mCi) di agenti marcati con ^{177}Lu con dose di radiazioni inferiore in confronto nel midollo. Vi sono stati svariati studi clinici che indagavano l'uso di anticorpi marcati con ^{177}Lu nel trattamento di vari tumori. (Mulligan T et al., 1995, Clin. Canc. Res. 1: 1447-1454; Meredith RF, et al., 1996, J. Nucl. Med. 37:1491-1496; Alvarez RD, et al., 1997, Gynecol. *Oncol.* 65:94-101).

Malattie e condizioni esemplari

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta è utile per trattare (o prevenire) una malattia o condizione in cui è implicata l'attività della callicreina plasmatica, ad esempio una malattia o condizione qui descritta, o per trattare (o prevenire) uno o più sintomi associati a questa. A volte, la proteina che lega la callicreina plasmatica

(ad esempio IgG o Fab che lega la callicreina plasmatica) inibisce l'attività della callicreina plasmatica.

Esempi di tali malattia o condizioni che possono essere trattate (o prevenute) mediante una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta includono: artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, edema, angioedema ereditario, edema cerebrale, embolia polmonare, ictus, coagulazione indotta da dispositivi di assistenza ventricolare o stent, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico e lesione da ustione. Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere usata anche per promuovere la riparazione delle ferite. Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere usata anche come trattamento in oncologia mediante meccanismi che includono, ma senza limitazione, blocco della produzione di bradichinina pro-angiogenica.

Una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere somministrata a un soggetto avente o che si sospetta abbia un disturbo in cui è implicata la callicreina plasmatica, trattando in tal modo (ad esempio migliorando o

correggendo un singolo o caratteristica di un disturbo, rallentando, stabilizzando e/o interrompendo la progressione della malattia) il disturbo.

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere somministrata in una quantità terapeuticamente efficace. Una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica è la quantità che è efficace, alla somministrazione in singola dose o multipla a un soggetto, nel trattare un soggetto, ad esempio curare, alleviare, allentare o migliorare almeno un sintomo di un disturbo in un soggetto, in una misura oltre l'atteso in assenza di tale trattamento. Una quantità terapeuticamente efficace della composizione può variare a seconda di fattori come stato di malattia, età, sesso e peso dell'individuo, e della capacità del composto di indurre una risposta desiderata nell'individuo. Una quantità terapeuticamente efficace è anche una in cui su qualsiasi effetto tossico o dannoso della composizione prevalgono gli effetti terapeuticamente benefici. Una quantità terapeuticamente efficace modula preferibilmente un parametro misurabile, favorevolmente, rispetto a soggetti non trattati. La capacità di un composto di influenzare (ad esempio inibire) un parametro misurabile può essere valutata in un sistema modello animale predittivo dell'efficacia in un disturbo umano.

I regimi posologici possono essere corretti per fornire la risposta desiderata ottimale (ad es., una risposta terapeutica). Per esempio, può essere somministrato un singolo bolo, possono essere

somministrate svariate dosi suddivise nel tempo o la dose può essere ridotta o aumentata in modo proporzionale come indicato dalle esigenze della situazione terapeutica. È particolarmente vantaggioso formulare composizioni parenterali in forma farmaceutica unitaria per comodità di somministrazione e uniformità di dosaggio. Forma farmaceutica unitaria, come usata qui, si riferisce a unità fisicamente discrete idonee come dosaggi unitari per i soggetti da trattare; ciascuna unità contiene una quantità predeterminata di composto attivo calcolata in modo da produrre l'effetto terapeutico desiderato in associazione con il trasportatore farmaceutico necessario.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (RA) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che causa gonfiore delle articolazioni e dolore e determina normalmente la distruzione delle articolazioni. La RA segue un decorso recidivante/remittente con "fiammate" di attività patologica inframmezzate a remissioni dei sintomi della malattia. La RA è associata a una serie di disturbi infiammatori aggiuntivi, inclusa sindrome di Sjogren (occhi e bocca secchi causati da infiammazione delle ghiandole lacrimali e salivari), pleurite (infiammazione della pleura che causa dolore durante respiri profondi e tosse), noduli reumatoidi (siti nodulari di infiammazione che si sviluppano all'interno dei polmoni), pericardite (infiammazione del pericardio che causa dolore quando si sta sdraiati o ci si piega in avanti), sindrome di Felty (splenomegalia e leucopenia osservate in associazione a RA, che rendono il soggetto

predisposto a infezioni) e vasculite (una infiammazione dei vasi sanguigni che può bloccare il flusso sanguigno). La callicreina plasmatica è stata implicata nell'artrite reumatoide.

I sintomi della RA attiva includono spossatezza, mancanza di appetito, febbriciattola, dolori muscolari e alle articolazioni e rigidità. La rigidità muscolare e delle articolazioni è solitamente più rilevante al mattino e dopo periodi di inattività. Durante le fiammate, spesso le articolazioni si arrossano, si gonfiano, diventano dolorose e sensibili, come conseguenza della sinovite.

Il trattamento per l'artrite reumatoide prevede una combinazione di medicinali, riposo, esercizi per il rafforzamento delle articolazioni e protezione delle articolazioni. Si usano due classi di medicinali per il trattamento dell'artrite reumatoide: "farmaci di prima linea" antinfiammatori e "farmaci antireumatici che modificano la malattia" (DMARD). I farmaci di prima linea includono i FANS (ad esempio aspirina, naprossene, ibuprofene ed etodolac) e cortisone (corticosteroidi). I DMARD, come oro (ad esempio sali di oro, oro tioglucoside, oro tiomalato, oro orale), metotrexato, sulfasalazina, D-penicillamina, azatioprina, ciclofosfamide, clorambucile, e ciclosporina, leflunomide, etanercept, infliximab, anakinra, e adalimumab, e idrossiclorochina, promuovono la remissione e prevengono la distruzione progressiva delle articolazioni, ma non sono agenti antinfiammatori.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, stabilizzazione o eliminazione di uno o più sintomi o miglioramento o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di RA) l'artrite reumatoide somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia RA. Sono inoltre forniti metodi di trattamento di RA mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio con almeno un "farmaco di prima linea" antinfiammatorio (ad esempio un FANS e/o cortisone) e/o un DMARD. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'artrite reumatoide o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare RA (ad esempio un soggetto avente un familiare con RA o una predisposizione genetica per questa).

Sono inoltre forniti metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, stabilizzazione o eliminazione di uno o più sintomi o miglioramento o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di RA) di disturbi associati ad artrite reumatoide (sindrome di Sjogren, pleurite, noduli reumatoidi polmonari, paricardite, sindrome di Felt e

vasculite) somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia RA.

Scale utili per valutare RA e sintomi di RA includono, ad esempio, la scala della severità dell'artrite reumatoide (RASS; Bardwell et al., (2002) Rheumatology 41(1):38-45), l'indice sullo stato di salute specifico per l'artrite SF-36 (ASHI; Ware et al., (1999) Med. Care. 37(5 Suppl):MS40-50), Scale di misurazione dell'impatto dell'artrite o Scale di misurazione dell'impatto dell'artrite 2 (AIMS o AIMS2; Meenan et al. (1992) Arthritis Rheum. 35(1):1-10); il questionario Stanford per la valutazione dello stato di salute (HAQ), HAQII, o HAQ modificato (si veda, ad esempio, Pincus et al. (1983) Arthritis Rheum. 26(11):1346-53).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di artrite reumatoide, come artrite indotta da collagene (CIA) che viene indotta, tipicamente in roditori, dall'immunizzazione con collagene di tipo II autologo o eterologo in adiuvante (Williams et al. Methods Mol Med. 98:207-16 (2004)).

Gotta

La gotta è una condizione che deriva da cristalli di acido urico che si deposita nei tessuti dell'organismo. La gotta è caratterizzata da

un sovraccarico di acido urico nel corpo e attacchi ricorrenti di infiammazione delle articolazioni (artrite). La gotta cronica può determinare depositi di ammassi duri di acido urico dentro e attorno alle articolazioni, funzionalità renale diminuita e calcoli renali. La gotta è spesso correlata a una anomalia ereditaria nella capacità dell'organismo di processare l'acido urico. L'acido urico è un prodotto del catabolismo delle purine, che fanno parte di molti alimenti. Una anomalia nella manipolazione dell'acido urico può causare attacchi di artrite dolorosa (attacco di gotta), calcoli renali, e blocco dei tubuli filtranti del rene con cristalli di acido urico, che determina insufficienza renale. Alcuni pazienti possono sviluppare solamente livelli elevati di acido urico nel sangue (iperuricemia) senza avere problemi di artrite o renali.

I sintomi della gotta includono ad esempio dolore insopportabile e inatteso, gonfiore, rossore, sensazione di calore e rigidità nel piede o altre parti del corpo colpite e febbricola.

I trattamenti per la gotta includono, ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), colchicina e glucocorticoidi orali, glucocorticoidi intraarticolari somministrati attraverso una iniezione nell'articolazione, inibitori di xantina ossidasi (ad esempio allopurinolo, febuxostat), uricosurici (ad esempio probenecid, EDTA), urato ossidasi (ad esempio pegloticasi), bicarbonato di sodio e dieta a bassa quantità di purine.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, stabilizzazione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) della gotta somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia gotta. Vengono forniti inoltre metodi di trattamento della gotta mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una seconda terapia, ad esempio un FANS, una colchicina, un glucocorticoide orale, un glucocorticoide intraarticolare somministrato attraverso una iniezione nell'articolazione, un inibitore di xantina ossidasi (ad esempio allopurinolo, febuxostat), un uricosurico (ad esempio probenecid, EDTA), una urato ossidasi (ad esempio pegloticasi), bicarbonato di sodio e dieta a bassa quantità di purine. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della gotta o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare gotta (ad esempio un soggetto avente un familiare con gotta o una predisposizione genetica per questa).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina

plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di gotta, si veda, ad esempio, Reginato e Olsen, Curr Opin Rheumatol. 19(2): 134-45 (2007) e riferimenti ivi citati.

Malattia intestinale dell'intestino (IBD)

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) è un gruppo di condizioni infiammatorie dell'intestino crasso e, in alcuni casi, l'intestino tenue. Le forme principali di IBD sono malattia di Crohn e colite ulcerosa (UC). Altre forme di IBD sono responsabili di molti meno casi: colite collagenosica, colite linfocitica, colite ischemica, colite da diversione, sindrome di Behçet, colite infettiva e colite indeterminata. La differenza principale tra la malattia di Crohn e la UC è la posizione e la natura delle variazioni infiammatorie. Crohn può colpire qualsiasi parte del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano (lesioni isolate), sebbene la maggior parte dei casi abbia inizio dall'ileo terminale. La colite ulcerosa al contrario è limitata al colon e al retto. Dal punto di vista microscopico, la colite ulcerosa è limitata alla mucosa (rivestimento epiteliale dell'intestino) mentre la malattia di Crohn colpisce l'intera parete dell'intestino. Infine, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa presentano manifestazioni extra-intestinali (come problemi al fegato, artrite, manifestazioni cutanee e problemi agli occhi) in proporzioni differenti.

I sintomi dell'IBD includono dolore addominale, vomito, diarrea, ematochezia, perdita di peso, aumento di peso e vari problemi o malattia associati (artrite, pioderma cancrenoso, colangite sclerosante

primaria). La diagnosi avviene in generale mediante colonscopia con biopsia delle lesioni patologiche. Raramente si può fare una diagnosi definitiva di malattia di Crohn o colite ulcerosa a causa di idiosincrasie nella presentazione. In questo caso, si può fare una diagnosi di colite indeterminata.

Il trattamento per IBD, a seconda del livello di severità, può richiedere immunosoppressione per controllare i sintomi. Immunosoppressori come azatioprina, metotrexato, o 6-mercaptopurina possono essere usati. Più comunemente, il trattamento di IBD richiede una forma di mesalamina. Spesso si usano steroidi per controllare le fiammate della malattia ed erano accettabili una volta come farmaco di mantenimento. Agenti biologici, come infliximab, sono stati usati per trattare pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa. Casi gravi richiedono intervento chirurgico, come resezione dell'intestino, stricturoplastica o una colostomia o ileostomia permanente o temporanea. Esistono trattamenti di medicina alternativa per IBD in varie forme, tuttavia, questi metodi si concentrano sul controllo della patologia alla base al fine di evitare esposizione prolungata a steroidi o asportazione chirurgica. Solitamente il trattamento inizia con la somministrazione di farmaci, come prednisone, con elevati effetti antinfiammatori. Una volta controllata con successo l'infiammazione, il paziente viene solitamente spostato verso un farmaco più leggero, come asacol - una mesalamina - per mantenere la malattia in remissione. In caso di esito negativo, può essere o meno somministrata

una combinazione dei farmaci immunosoppressori sopra citati con una mesalamina (che può avere anche un effetto antinfiammatorio), a seconda del paziente.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, stabilizzazione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) di IBD somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia IBD. Sono inoltre forniti metodi di trattamento di IBD mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un immunosoppressore (ad esempio, azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina), una mesalamina, uno steroide, e/o infliximab. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione di IBD o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare IBD (ad esempio un soggetto avente un familiare con IBD o una predisposizione genetica per questa).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di IBD, si vedano, ad

esempio, quelli descritti in brev. US n. 6,114,382, WO 2004/071186, e riferimenti ivi citati.

Mucosite orale

La mucosite orale è l'infiammazione dolorosa e l'ulcerazione delle membrane mucose nella bocca, solitamente come effetto avverso del trattamento con chemioterapia e radioterapia del cancro.

I sintomi della mucosite orale includono, ad esempio, ulcere, eritema periferico, sensazione di bruciore accompagnata da arrossamento, difficoltà nel parlare, mangiare o persino aprire la bocca, e diseusia (alterazione nella percezione del gusto).

Il trattamento per la mucosite orale include igiene orale (collutorio a base di sale, GELCLAIR®, CAPHOSOL®, MUGARD®), palifermin (un fattore di crescita dei cheratinociti umano), citochine e altri modificatori dell'infiammazione (ad esempio, IL-1, IL-11, TGF-beta3), integrazione di amminoacidi (ad esempio, glutammina), vitamine, fattori stimolanti le colonie, crioterapia e terapia con laser.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di mucosite orale) della mucosite orale somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia mucosite orale. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della mucosite orale mediante somministrazione

di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio igiene orale (collutorio a base di sale, GELCLAIR®, CAPHOSOL®, MUGARD®), palifermin (un fattore di crescita dei cheratinociti umano), citochine e altri modificatori dell'infiammazione(ad esempio, IL-1, IL-11, TGF-beta3), integrazione di amminoacidi (ad esempio, glutammina), vitamine, fattori stimolanti le colonie, crioterapia e terapia con laser. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della mucosite orale o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare mucosite orale (ad esempio un soggetto che ha subito o sta subendo chemioterapia o radioterapia).

Scale utili per valutare la mucosite orale includono il punteggio di tossicità orale dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (Handbook for reporting results of cancer treatment. Ginevra, Svizzera: World Health Organization; 1979:15-22), National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) for Oral Mucositis (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Versione 2.0, 1° giugno 1999, Sonis et al., Cancer. 85:2103-2113 (1999)), e la scala di valutazione della mucosite orale (OMAS).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di mucosite orale, come un modello animale di mucosite orale indotta da regime condizionante di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Chen et al., Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 42(11):672-6 (2007)).

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è uno stato doloroso cronico complesso che si accompagna solitamente a lesione tissutale. Col dolore neuropatico le fibre nervose stesse possono essere danneggiate, disfunzionali o lesionate. Queste fibre nervose danneggiate inviano segnali scorretti ad altri centri del dolore. L'impatto della lesione alle fibre nervose include una variazione nella funzionalità nervosa sia presso il sito della lesione, sia nelle aree attorno alla lesione.

I sintomi del dolore neuropatico includono, ad esempio, dolore fulminante e da bruciore e formicolio e intorpidimento.

I trattamenti per il dolore neuropatico includono, ad esempio, medicinali (ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio, ALEVE®, MOTRIN®, o morfina), anticonvulsivanti, e farmaci antidepressivi), e dispositivo invasivi o impiantabili (ad esempio stimolazione elettrica).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala del dolore) del

dolore neuropatico somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia dolore neuropatico. Sono inoltre forniti metodi di trattamento del dolore neuropatico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un trattamento non chirurgico ((ad esempio un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) (ad esempio, ALEVE®, MOTRIN®, o morfina), un anticonvulsivante, e un farmaco antidepressivo), e/o un dispositivo invasivi o impiantabili (ad esempio stimolazione elettrica). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione del dolore neuropatico o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare dolore neuropatico (ad esempio un soggetto che ha subito lesione tissutale).

Le scale per la valutazione del dolore neuropatico includono, ad esempio la scala di classificazione del dolore di Wong-Baker FACES (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale Foundation), scala analogica visiva (VAS) (Huskisson, J. Rheumatol. 9 (5): 768— 9 (1982)), questionario sul dolore di McGill (MPQ) (Melzack, Pain 1 (3): 277— 99

(1975)), scala descrittiva differenziale (DDS) (Gracely e Kwilosz, Pain 35 (3): 279— 88 (1988)), scala Faces Pain- revisionata (FPS-R) (Hicks et al., Pain 93 (2): 173— 83 (2001)), Numerical 11 point box (BS-11) (Jensen et al., Clin J Pain 5 (2): 153— 9 (1989)), scala di classificazione numerica (NRS-11) (Hartrick et al., Pain Pract 3 (4): 310— 6 (2003)), indice del dolore con dolorimetro (DPI) (Hardy et al., (1952). Pain Sensations and Reactions. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.), e breve inventario del dolore (BPI) (Cleeland e Ryan Ann. Acad. Med. Singap. 23 (2): 129— 38 (1994)).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di dolore neuropatico, si vedano, ad esempio, quelli descritti in Martin et al., Methods Mol Med. 84:233-42 (2003) e rifermenti ivi citati.

Dolore infiammatorio

Il dolore è causato da un insulto come ferita da penetrazione, ustioni, freddo estremo, fratture, artrite, condizioni autoimmuni, allungamento eccessivo, infezioni e vasocostrizione all'integrità dei tessuti a livello cellulare. Durante l'infiammazione una complessa interazione neuro-immunitaria determina una iperalgesia primaria, in cui una ampia gamma di molecole infiammatorie, incluse prostaglandine e bradichinina, inducono e mantengono la sensibilità nocirecettoriale alterata.

I trattamenti per il dolore infiammatorio includono, ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) del dolore infiammatorio somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia dolore infiammatorio. Sono inoltre forniti metodi di trattamento del dolore infiammatorio mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) e un corticosteroide. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione del dolore infiammatorio o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare dolore infiammatorio (ad esempio un soggetto che ha subito un insulto, ad esempio come una ferita da penetrazione, ustione, freddo estremo, frattura, artrite, una condizione autoimmune, allungamento eccessivo o infezione).

Le scale per la valutazione del dolore infiammatorio includono, ad esempio la scala di classificazione del dolore di Wong-Baker FACES

(Wong-Baker FACES Pain Rating Scale Foundation), scala analogica visiva (VAS) (Huskisson, J. Rheumatol. 9 (5): 768— 9 (1982)), questionario sul dolore di McGill (MPQ) (Melzack, Pain 1 (3): 277— 99 (1975)), scala descrittiva differenziale (DDS) (Gracely e Kwilosz, Pain 35 (3): 279— 88 (1988)), scala Faces Pain- revisionata (FPS-R) (Hicks et al., Pain 93 (2): 173— 83 (2001)), Numerical 11 point box (BS-11) (Jensen et al., Clin J Pain 5 (2): 153— 9 (1989)), scala di classificazione numerica (NRS-11) (Hartrick et al., Pain Pract 3 (4): 310— 6 (2003)), indice del dolore con dolorimetro (DPI) (Hardy et al., (1952). Pain Sensations and Reactions. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.), e breve inventario del dolore (BPI) (Cleeland e Ryan Ann. Acad. Med. Singap. 23 (2): 129— 38 (1994)).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di dolore infiammatorio (Wilson et al., Eur J Pain. 10(6):537-49 (2006)) e un modello infiammatorio di dolore e iperalgesia (Ren e Dubner, ILAR J. 40(3):111-118 (1999)).

Stenosi spinale

La stenosi spinale è una condizione medica in cui il canale spinale si restringe e comprime il midollo spinale e i nervi. Questo è dovuto solitamente al verificarsi comune della degenerazione spinale che avviene con l'età. Può essere causato a volte da ernia del disco spinale, osteoporosi o a un tumore. La stenosi spinale può colpire la

spina dorsale cervicale, toracica o lombare. In alcuni casi può essere presente in tutte le tre aree nello stesso paziente.

I sintomi della stenosi spinale includono, ad esempio dolore o crampi alle gambe, dolore radiante alla schiena e alle anche, dolore al collo e alle spalle, mancanza di equilibrio, e perdita delle funzioni dell'intestino e della vescica (sindrome della coda equina).

Trattamenti per la stenosi spinale includono, ad esempio, trattamenti non chirurgici (ad esempio terapia fisica, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio aspirina, ibuprofene e indometacina), analgesici (ad esempio, acetaminofene), condroitina solfato, glucosammina, riposo o attività limitata, busto o corsetto ortopedico, iniezioni epidurali di steroidi (ad esempio, corticosteroide)), e chirurgia (ad esempio laminectomia decompressiva, laminotomia e fusione).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) della stenosi spinale somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia stenosi spinale. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della stenosi spinale mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia

secondaria, ad esempio un trattamento non chirurgico (ad esempio terapia fisica, un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) (ad esempio aspirina, ibuprofene e indometacina), un analgesico (ad esempio, acetaminofene), condroitina solfato, glucosammina, riposo o attività limitata, busto o corsetto ortopedico, una iniezione epidurale di steroidi (ad esempio, corticosteroide), e chirurgia (ad esempio laminectomia decompressiva, laminotomia e fusione). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della stenosi spinale o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare stenosi spinale (ad esempio un soggetto che ha degenerazione spinale).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di stenosi spinale, come un modello di stenosi spinale lombare (Sekiguchi et al., Spine 29, 1105— 1111 (2004)).

Trombosi arteriosa e venosa

La trombosi arteriosa è la formazione di un trombo all'interno di una arteria. Nella maggior parte dei casi, la trombosi arteriosa segue la rottura di un ateroma, e si dice quindi aterotrombosi.

La trombosi arteriosa è associata a una serie di disturbi, incluso ictus e infarto del miocardio. Nell'ictus trombotico, un trombo (coagulo

di sangue) si forma solitamente attorno alle placche aterosclerotiche. Essendo il blocco dell'arteria graduale, la comparsa di ictus trombotici sintomatici è più lenta. L'ictus trombotico si può suddividere in due categorie - malattia dei grandi vasi e malattia dei piccoli vasi. Il primo colpisce vasi come le carotidi interne, vertebrali e il circolo di Willis. L'ultima può colpire vasi più piccoli come le ramificazioni del circolo di Willis. L'infarto del miocardio (MI) è causato da un infarto (morte del tessuto causata da ischemia) spesso dovuto all'ostruzione della arteria coronaria da un trombo. MI può divenire velocemente fatale se non si riceve con prontezza un trattamento medico di emergenza.

La trombosi venosa è un coagulo di sangue che si forma all'interno di una vena. Se un pezzo di coagulo di sangue formato in una vena si rompe può essere trasportato verso il lato destro del cuore, e da qui nei polmoni. Un pezzo di trombo che viene trasportato in questo modo è un'embolia e il processo di formazione di un trombo che diventa embolico è detto tromboembolia. Un'embolia che si sposta nei polmoni è una embolia polmonare (PE). Un embolo polmonare è una condizione molto seria che può essere fatale se non riconosciuta e trattata con prontezza.

Trombosi venose superficiali possono causare disagio ma non causano generalmente conseguenze serie, diversamente dalle trombosi delle vene profonde (DVT) che si formano nelle vene profonde delle gambe o nelle vene pelviche. L'embolia sistemica di origine venosa può avvenire in pazienti con difetto dei setti atriali o ventricolari,

attraverso i quali un embolo può passare nel sistema arterioso. Un tale evento è detto embolia paradossa.

La prevenzione della trombosi arteriosa e/o venosa include medicinali (ad esempio anticoagulanti (ad esempio eparina), aspirina e vitamina E) e metodi meccanici (ad esempio pompe meccaniche nelle gambe (calze a compressione pneumatica)).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) della trombosi arteriosa e/o venosa somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia trombosi arteriosa e/o venosa. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della trombosi arteriosa e/o venosa mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un anticoagulante (ad esempio eparina), aspirina e vitamina E e/o un metodo meccanico (ad esempio una pompa meccanica nelle gambe (calze a compressione pneumatica). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della trombosi arteriosa e/o venosa o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un

soggetto a rischio di sviluppare trombosi arteriosa e/o venosa (ad esempio un soggetto che ha subito ictus o infarto del miocardio).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di trombosi arteriosa o venosa, come un modello a doppia piega della trombosi arteriosa (Gomez-Jorge et al., J. Vasc. Inter. Rad. 9(4): 633-638 (1998), un modello di trombosi venosa nel ratto con condizioni di flusso scarso nel torrente sanguigno venoso (Fredrich et al., Blood Coagul Fibrinolysis. 5(2):243-8 (1994)), e un modello nel cane per la trombosi venosa ed embolia polmonare spontanea (Frisbiel, Spinal Cord 43, 635— 639 (2005)).

Ileo post-operatorio

L'ileo post-operatorio è una paralisi temporanea di una porzione degli intestini tipicamente dopo chirurgia addominale. L'ileo post-operatorio avviene comunemente per 24 fino a 72 ore dopo chirurgia addominale.

I sintomi dell'ileo post-operatorio includono, ad esempio, disagio addominale moderato e diffuso, costipazione, distensione addominale, nausea o vomito, mancanza di movimenti intestinali e/o flatulenza, ed eruttazione eccessiva.

I trattamenti per l'ileo post-operatorio includono, ad esempio, nil per os (NPO o "niente per bocca") fino a sentire un suono peristaltico dall'auscultazione dell'area dove si trova questa porzione, suzione

nasogastrica, alimentazione parenterale e medicinali (ad esempio lattulosio ed eritromicina).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) dell'ileo post-operatorio somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia ileo post-operatorio. Sono inoltre forniti metodi di trattamento dell'ileo post-operatorio mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio "nil per os", suzione nasogastrica, alimentazione parenterale e/o un medicinale (ad esempio lattulosio e/o eritromicina). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'ileo post-operatorio o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare ileo post-operatorio (ad esempio un soggetto che ha subito chirurgia addominale).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di ileo post-

operatorio, come un modello per indagare l'ileo post-operatorio con trasduttori a estensimetro in ratti svegli (Huge et al. J Surg Res. 74(2):112-8 (1998)).

Aneurisma aortico

Un aneurisma aortico è un termine generale per qualsiasi gonfiore (dilatazione o aneurisma) dell'aorta, che rappresenta solitamente una debolezza alla base nella parete dell'aorta in quella posizione. Tipi di aneurisma aortico includono aneurisma aortico alla radice, aneurisma aortico toracico, aneurisma aortico addominale e aneurisma aortico toracoaddominale.

La maggior parte degli aneurismi aortici intatti non produce sintomi. Al loro ingrossarsi, i sintomi dell'aneurisma aortico includono, ad esempio ansia o sensazione di stress, nausea o vomito, pelle umida, tachicardia, dolore addominale, può svilupparsi dolore alla schiena, dolore o intorpidimento alle gambe, eritema nodoso (lesioni alle gambe che si trovano tipicamente vicino alla regione della caviglia) e una voce rauca poiché il nervo laringeo ricorrente sinistro che si attorciglia attorno all'arco dell'aorta è allungato. Una volta rotto l'aneurisma, questo può causare grave dolore e una massiva emorragia interna, ed è fatale in assenza di trattamento immediato.

I trattamenti per l'aneurisma aortico includono, ad esempio, medicinali, trattamento chirurgico e trattamento endovascolare. Aneurismi più piccoli che non sono ad alto rischio di rottura possono essere trattati con farmaci per trattare l'ipertensione, come beta

bloccanti; o doxiciclina per inibizione della metalloproteinasi-9 della matrice. Il trattamento chirurgico prevede tipicamente l'apertura della porzione dilatata dell'aorta e l'inserimento di un tubo di riparazione sintetico (Dacron o Gore-tex). Il trattamento endovascolare, come alternativa poco invasiva alla riparazione in chirurgia aperta, prevede il posizionamento di uno stent endovascolare attraverso una tecnica percutanea (solitamente attraverso le arterie femorali) nella porzione malata dell'aorta.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) dell'aneurisma aortico somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia aneurisma aortico. Sono inoltre forniti metodi di trattamento dell'aneurisma aortico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un medicinale (ad esempio un farmaco per trattare l'ipertensione (ad esempio un beta-bloccante) o doxiciclina), chirurgia e/o un trattamento endovascolare. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'aneurisma aortico o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una

proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare aneurisma aortico (ad esempio un soggetto che ha pressione sanguigna elevata).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di aneurisma aortico, ad esempio un modello nel ratto di aneurisma aortico addominale che usa una combinazione di infusione intraluminale di elastasi ed esposizione extraluminale a cloruro di calcio (Tanaka et al. J Vasc Surg. 50(6):1423-32 (2009)).

Osteoartrite

L'osteoartrite, nota a che come artrite degenerativa, è caratterizzata dalla rottura ed eventuale perdita della cartilagine di una o più delle articolazioni. L'osteoartrite avviene quando la cartilagine che funge da cuscinetto tra le estremità delle ossa nelle articolazioni si deteriora nel tempo. La superficie liscia della cartilagine diventa ruvida, causando irritazione. Se la cartilagine si deteriora completamente, le estremità delle ossa risulteranno danneggiate. L'osteoartrite colpisce comunemente le mani, piedi, spina dorsale e le articolazioni che sopportano molto peso, come le anche e le ginocchia.

I sintomi dell'osteoartrite includono, ad esempio, dolore, indolenzimento, perdita di flessibilità, sensazione di grattugia e speroni ossei.

I trattamenti per l'osteoartrite includono, ad esempio, misure conservative (ad esempio riposo, riduzione del carico di peso, terapia fisica e occupazionale) e medicinali (ad esempio, acetaminofene, creme che alleviano il dolore applicate sulla pelle sulle articolazioni (ad esempio, capsaicina, salicina, metil salicilato, e mentolo), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio, aspirina, ibuprofene, nabumetone e naprossene), e inibitori di Cox-2.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di osteoartrite) dell'osteoartrite somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia osteoartrite. Sono inoltre forniti metodi di trattamento dell'aneurisma aortico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio una misura conservativa (ad esempio riposo, riduzione del carico di peso, terapia fisica e occupazionale) e/o un medicinale (ad esempio, acetaminofene, una crema per alleviare il dolore topica, un FANS (ad esempio, aspirina, ibuprofene, nabumetone e naprossene), e/o un inibitore di Cox-2. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'osteoartrite o di un suo sintomo mediante somministrazione di una

proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare osteoartrite (ad esempio un soggetto che ha una lesione delle articolazioni).

Scale utili per la valutazione dell'osteoartrite includono, ad esempio, il punteggio dell'esito dell'osteoartrite e della lesione al ginocchio (KOOS; Roos et al. (1998) J. Orthop. Sports Phys. Ther. 28(2):88-96), l'indice dell'osteoartrite delle Western Ontario e McMaster Universities (WOMAC; Roos et al. (2003) Health Qual. Life Outcomes 1(1):17), e la scala sullo stato di salute generale in forma breve da 36 articoli (SF-36 GHS), nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di osteoartrite, ad esempio iniezione di mono-iodoacetato (MIA) nell'articolazione femorotibiale di roditori che promuove la perdita di cartilagine simile a quella notata nell'osteoartrite umana (Guzman et al. Toxicol Pathol. 31(6):619-24 (2003)), e la recisione del legamento crociato anteriore (ACL) in cani per indurre osteoartrite (Fife e Brandt J Clin Invest. 84(5): 1432— 1439 (1989)).

Vasculite

La vasculite si riferisce a un gruppo eterogeneo di disturbi che sono caratterizzati da distruzione infiammatoria dei vasi sanguigni. Possono essere colpite sia arterie che vene. La linfangite è spesso

considerata un tipo di vasculite. La vasculite è dovuta principalmente a migrazione di leucociti e al danno che ne consegue. La vasculite può essere classificata dalla causa alla base, dalla posizione dei vasi colpiti o dal tipo o dalla dimensione dei vasi sanguigni. La vasculite è associata a una serie di disturbi e condizioni aggiuntivi, ad esempio malattia di Kawasaki, malattia di Behçet, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, crioglobulinemia, arterite di Takayasu, sindrome di Churg-Strauss, arterite a cellule giganti (arterite temporanea), porpora di Henoch-Schönlein, malattie reumatiche (ad esempio, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico), cancro (ad esempio, linfomi), infezioni (ad esempio, epatite C), esposizione a sostanze chimiche e farmaci (ad esempio amfetamine, cocaina e vaccini per l'antrace contenenti l'antigene protettivo dall'antrace come componente principale).

Sintomi della vasculite includono, ad esempio, febbre, perdita di peso, porpora palpabile, livedo reticularis, mialgia o miosite, artralgia o artrite, mononeurite multipla, emicrania, ictus, tinnito, acuità visiva ridotta, perdita della vista acuta, infarto del miocardio, ipertensione, cancrena, epistassi, tosse sanguinolenta, infiltrati polmonari, dolore addominale, feci con sangue, perforazioni e glomerulonefrite.

I trattamenti per la vasculite includono, ad esempio, medicinali correlati al cortisone (ad esempio prednisone) e farmaci immunosoppressivi (ad esempio ciclofosfamide).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di vasculite) della vasculite somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia vasculite. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della vasculite mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria (ad esempio un medicinale correlato al cortisone (ad esempio prednisone) e/o un farmaco immunosoppressivo (ad esempio ciclofosfamide)). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della vasculite dei suoi sintomi mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare vasculite (ad esempio un soggetto che ha avuto malattia di Kawasaki, malattia di Behçet, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, crioglobulinemia, arterite di Takayasu, e via dicendo).

La divulgazione fornisce anche metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di vasculite) della vasculite associata a lupus eritematoso sistemico somministrando

una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia vasculite associata a lupus eritematoso sistemico. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della vasculite associata a lupus eritematoso sistemico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un medicinale correlato al cortisone (ad esempio prednisone) e/o un farmaco immunosoppressivo (ad esempio ciclofosfamide).

Sono forniti anche metodi di trattamento (ad esempio miglioramento, stabilizzazione o eliminazione di uno o più sintomi) di un disturbo associato a vasculite (malattia di Kawasaki, malattia di Behçet, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, crioglobulinemia, arterite di Takayasu, sindrome di Churg-Strauss, arterite a cellule giganti (arterite temporanea), porpora di Henoch-Schönlein, malattie reumatiche (ad esempio, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico), cancro (ad esempio, linfomi), infezioni (ad esempio, epatite C), esposizione a sostanze chimiche e farmaci (ad esempio amfetamine, cocaina e vaccini per l'antrace contenenti l'antigene protettivo dall'antrace come componente principale)) mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che

lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia un disturbo associato a vasculite. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione di un disturbo associato a vasculite o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare un disturbo associato a vasculite.

Scale utili per la valutazione dell'osteoartrite includono, ad esempio il punteggio dell'attività della vasculite di Birmingham (BVAS) versione 3 (Mukhtyar et al. Ann Rheum Dis. 68(12): 1827-32 (2009)), nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di vasculite, si vedano, ad esempio, quelli descritti in Katz et al., Clin Rev Allergy Immunol. 35(1-2):11-8 (2008) e riferimenti ivi citati.

Trauma cranico

Il trauma cranico si riferisce a trauma alla testa, che può o meno includere lesioni al cervello. I tipi di trauma cranico includono concussione, ematoma epidurale, ematoma subdurale, contusione cerebrale e lesione assonale diffusa.

I sintomi del trauma cranico includono, ad esempio, coma, confusione, sonnolenza, cambiamenti della personalità, convulsioni, nausea e vomito, emicrania e un intervallo lucido, durante il quale il

paziente appare cosciente per deteriorare solo in seguito, perdita di liquido cerebrospinale, deformità o depressione visibile nella testa o faccia, un occhio non riesce a muoversi o è deviato da una parte può indicare che un osso facciale rotto stia pizzicando un nervo che innerva i muscoli oculari, ferite o lividi sullo scalpo o faccia, fratture al cranio basilare, un sanguinamento sottocutaneo sul mastoide, emotimpano, rinorrea di liquido cerebrospinale e otorrea.

I trattamenti per il trauma cranico includono, ad esempio, controllo della pressione intracranica elevata (ad esempio sedazione, farmaci paralitici, deviazione del liquido cerebrospinale), craniectomia decompressiva, coma da barbiturici, salina ipertonica e ipotermia.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di trauma) del trauma cranico somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia trauma cranico. Sono inoltre forniti metodi di trattamento del trauma cranico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio controllo della pressione intracraniale elevata (ad esempio sedazione, farmaci paralitici, deviazione del liquido cerebrospinale), craniectomia

decompressiva, coma da barbiturici, salina ipertonica e/o ipotermia. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione del trauma cranico o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare trauma cranico (ad esempio un soggetto che parteciperà a una attività pericolosa o sport da contatto).

Scale utili per la valutazione del trauma cranico e di sintomi di trauma cranico includono, ad esempio, la scala del coma di Glasgow (Teasdale e Jennett, Lancet 13;2(7872):81-4 (1974)), nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di trauma cranico, si vedano, ad esempio, quelli descritti in Cernak, NeuroRx. 2(3): 410—422 (2005) e riferimenti ivi citati.

Edema cerebrale

L'edema cerebrale (edema del cervello) è un accumulo in eccesso di acqua negli spazi intracellulari e/o extracellulari del cervello. I tipi di edema cerebrale includono, ad esempio, edema cerebrale vasogenico, edema cerebrale citotossico, edema cerebrale osmotico e edema cerebrale interstiziale.

L'edema cerebrale vasogenico è dovuto a una rottura delle giunzioni strette endoteliali che costituiscono la barriera

ematoencefalica (BEE). Questo consente a proteine e liquidi intravascolari normalmente esclusi di penetrare nello spazio extracellulare del parenchima cerebrale. Una volta che costituenti del plasma attraversano la BEE, l'edema di diffonde; ciò può essere abbastanza veloce e diffuso. All'entrata dell'acqua nella materia bianca, essa si muove per via extracellulare lungo tratti di fibre e può colpire anche la materia grigia. Questo tipo di edema si osserva in risposta a trauma, tumori, infiammazione focale, stadi tardivi di ischemia cerebrale ed encefalopatia ipertensiva. Alcuni dei meccanismi che contribuiscono alla disfunzione della BEE: distruzione fisica attraverso ipertensione arteriosa o trauma, rilascio facilitato da tumore di composti vasoattivi e distruttivi dell'endotelio (ad esempio acido arachidonico, neurotrasmettitori eccitatori, eicosanoidi, bradichinina, istamina e radicali liberi). Alcune delle sottocategorie speciali dell'edema vasogenico includono: edema cerebrale idrostatico, edema cerebrale da cancro al cervello, edema cerebrale da altitudine elevata.

L'edema cerebrale citotossico è dovuto allo squilibrio del metabolismo cellulare che determina funzionalità inadeguata della pompa sodio/potassio nella membrana delle cellule gliali. Di conseguenza vi è ritenzione cellulare di sodio e acqua. L'edema citotossico si osserva con varie intossicazioni (dinitrofenolo, trietilstagno, esaclorofene, isoniazide), nella sindrome di Reye, ipotermia severa, ischemia precoce, encefalopatia, ictus o ipossia

precoci, arresto cardiaco, pseudotumore del cervello e tossine cerebrali.

L'edema cerebrale osmotico avviene quando il plasma è diluito da eccessiva assunzione di acqua (o iponatremia), sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), emodialisi o rapida riduzione della glicemia in stato iperglicemico iperosmolare (HHS), prima acidosi non chetotica iperosmolare (HONK) e l'osmolalità del cervello supera la osmolalità del siero creando una pressione anormale.

L'edema cerebrale interstiziale avviene nell'idrocefalo ostruttivo. Questa forma di edema è dovuta alla rottura della barriera tra cervello-liquido cerebro spinale (CSF) che determina flusso transependimale di CSF che permette al CSF di penetrare nel cervello e di diffondersi nello spazio extracellulare della materia bianca.

I sintomi dell'edema cerebrale (ad esempio edema cerebrale peritumorale) includono, ad esempio, emicrania, perdita di coordinazione (atassia), debolezza, e livelli decrescenti di coscienza incluso disorientamento, perdita di memoria, allucinazioni, comportamento psicotico e coma.

I trattamenti per l'edema cerebrale (ad esempio edema cerebrale peritumorale) includono, ad esempio, medicinali (ad esempio desametasone, mannitolo, diuretici) e decompressione chirurgica.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il

peggioramento) dell'edema cerebrale (ad esempio edema cerebrale peritumorale) somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia edema cerebrale (ad esempio edema cerebrale peritumorale). Sono inoltre forniti metodi di trattamento dell'edema cerebrale (ad esempio edema cerebrale peritumorale) mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un medicinale (ad esempio desametasone, mannitolo, diuretici) e/o decompressione chirurgica. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'edema cerebrale o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare edema cerebrale (ad esempio un soggetto cui è stato diagnosticato un tumore al cervello).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di edema cerebrale, ad esempio un modello nel ratto di embolia cerebrale in cui la ricircolazione può essere introdotta nell'area ischemica (Koizumi et al., Jpn J Stroke 8: 1— 8 (1986)).

Sepsi

La sepsi è una condizione medica grave caratterizzata da uno stato infiammatorio dell'intero organismo e dalla presenza di una infezione nota o sospetta. Questa risposta immunologica può essere causata da microbi nel sangue, nell'urina, polmoni, pelle o altri tessuti e può determinare una attivazione diffusa delle proteine della fase acuta, che coinvolge il sistema del complemento e le vie della coagulazione, che quindi causano danni al sistema vascolare nonché agli organi. Livelli differenti di sepsi includono sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS), sepsi (SIRS in risposta a un processo infettivo confermato), sepsi severa (sepsi con disfunzione di organi, ipoperfusione o ipotensione) e shock settico (sepsi con ipotensione arteriosa refrattaria o anomalie da ipoperfusione malgrado reidratazione forzata adeguata).

I sintomi della sepsi includono, ad esempio, sintomi generali correlati all'infezione, infiammazione acuta presente in tutto l'organismo intero, ipotermia o febbre, tachicardia, tachipnea o ipocapnia dovuta a iperventilazione, leucopenia, leucocitosi, bandemia e disfunzione di organi (ad esempio polmone, cervello, fegato, rene e/o cuore).

I trattamenti per la sepsi includono, ad esempio, antibiotici, farmaci vasopressori, insulina, corticosteroidi, drotrecogin alfa, drenaggio chirurgico di raccolte di liquidi infettati, reidratazione forzata e supporto appropriato per disfunzione di organi (ad esempio emodialisi nell'insufficienza renale, ventilazione meccanica nella disfunzione

polmonare, trasfusione di emoderivati e terapia farmacologica e con liquidi per insufficienza circolatoria). La Early Goal Directed Therapy (EGDT), un approccio sistemico alla reidratazione, può essere usata per trattare la sepsi severa e lo shock settico.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di sepsi) della sepsi somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia sepsi. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della sepsi mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio un antibiotico, un farmaco vasopressore, insulina, un corticosteroide, drotrecogin alfa, drenaggio chirurgico di raccolte di liquidi infettati, reidratazione forzata e un supporto appropriato per disfunzione di organi (ad esempio emodialisi nell'insufficienza renale, ventilazione meccanica nella disfunzione polmonare, trasfusione di emoderivati e terapia farmacologica e con liquidi per insufficienza circolatoria) e/o Early Goal Directed Therapy (EGDT). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della sepsi o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità

terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare sepsi (ad esempio un soggetto cui è stata diagnosticata una infezione).

Scale utili per valutare la sepsi e i sintomi della sepsi includono, ad esempio, la scala della sepsi di Baltimora (Meek et al. J Burn Care Rehabil. 12(6):564-8 (1991)) nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di sepsi, si vedano, ad esempio, quelli descritti in brev. US No. 6,964,856, e Buras et al. Nat Rev Drug Discov. 4(10):854-65 (2005) e riferimenti ivi citati.

Evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus)

Un evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) è la perdita in rapido sviluppo della/e funzione/i cerebrale/i dovuta ad alterazioni nel rifornimento di sangue verso il cervello causato da ischemia (mancanza di rifornimento di glucosio e ossigeno) causata da trombosi (ad esempio trombosi venosa), embolia o ipoperfusione sistemica. Di conseguenza, l'area del cervello colpita non è in grado di funzionare, il che determina incapacità di muovere uno o più arti da un lato del corpo, l'incapacità di comprendere o formulare il linguaggio o l'incapacità di vedere da un lato del campo visivo. Un ictus

è una emergenza medica e può causare danni neurologici permanenti, complicazioni e/o morte.

I sintomi dell'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) includono, ad esempio, emiplegia, diminuita sensibilità e debolezza muscolare del viso, intorpidimento, riduzione nella sensibilità sensoriale o vibratoria, olfatto, gusto, udito o vista (totale o parziale) alterati, palpebre cadenti (ptosi) e debolezza dei muscoli oculari, riflessi diminuiti, problemi di equilibrio e nistagmo, respirazione e frequenza cardiaca alterati, debolezza nel muscolo sternocleidomastoideo con incapacità di girarsi da un lato, debolezza della lingua (incapacità di protrudere e/o muoverla da un lato all'altro), afasia, aprassia, difetto del campo visivo, deficit di memoria, eminegletto, pensieri disorganizzati, confusione, comportamenti ipersessuali, anosognosia, difficoltà nel camminare, coordinazione alterata del movimento e vertigini e/o disequilibrio.

Il trattamento per l'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) include, ad esempio, trombolisi (ad esempio attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)), trombectomia, angioplastica e inserimento di stent, ipotermia terapeutica e medicinali (ad esempio aspirina, clopidogrel e dipiridamolo).

La divulgazione fornisce anche metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala dell'ictus) dell'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus)

somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus). Sono inoltre forniti metodi di trattamento dell'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio trombolisi (ad esempio attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)), trombectomia, angioplastica e inserimento di stent, ipotermia terapeutica e/o un medicinale (ad esempio aspirina, clopidogrel e dipiridamolo). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione dell'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) (ad esempio un soggetto che ha subito ipoperfusione sistemica).

Scale utili per valutare l'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) e i sintomi dell'evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus) includono, ad esempio, la classificazione del Oxford Community Stroke Project (OCSP, nota

anche come classificazione di Bamford o Oxford) (Bamford et al., Lancet 337 (8756): 1521-6 (1991)), e TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al., Stroke 24 (1): 35— 41 (1993)).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), si vedano, ad esempio, quelli descritti in Beech et al., Brain Res 895: 18— 24 (2001), Buchan et al., Stroke 23 (2): 273— 9 (1992), Carmichael, NeuroRx 2: 396— 409 (2005), Chen et al., Stroke 17 (4): 738— 43 (1986), Dittmar et al., Stroke 34: 2252— 7 (2003), Dittmar et al., J Neurosci Methods 156: 50 (2006), Gerriets et al., J Neurosci Methods 122: 201— 11 (2003), Gerriets et al., Stroke 35: 2372— 2377 (2004), Graham et al., Comp Med 54: 486— 496 (2004), Koizumi et al., Jpn J Stroke 8: 1— 8 (2004), Longa et al., Stroke 20 (1): 84— 91 (1989), Mayzel-Oreg, Magn Reson Med 51: 1232— 8 (2004), Schmid-Elsaesser et al., Stroke 29 (10): 2162— 70 (1989), Tamura et al., J Cereb Blood Flow Metab 1: 53— 60 (1981), Watson et al., Ann Neurol 17: 497— 504 (1985), e Zhang et al., J Cereb Blood Flow Metab 17: 123— 35 (1997).

Restenosi

La restenosi è la recidiva della stenosi, un restringimento di un vaso sanguigno, che determina flusso di sangue limitato. La restenosi solitamente riguarda una arteria o un altro vaso sanguigno grande che si è ristretto, ha ricevuto trattamento per eliminare il blocco, come

angioplastica, e quindi si è nuovamente ristretto. Si può definire come riduzione della circonferenza del lume del 50% o più, e ha avuto una elevato tasso di incidenza (25-50%) in pazienti che erano stati sottoposti ad angioplastica con palloncino, con la maggior parte dei pazienti che aveva bisogno di ulteriore angioplastica entro 6 mesi.

I trattamenti per la restenosi includono, ad esempio, ulteriore angioplastica se la restenosi si presenta senza uno stent o a una delle due estremità di uno stent, angioplastica ripetuta e inserimento di un altro senti dentro all'originale se la restenosi si presenta all'interno di uno stent, stent a eluizione di farmaci, brachiterapia e radiazioni intracoronariche.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o il peggioramento) della restenosi (ad esempio dopo angioplastica) somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia restenosi (ad esempio dopo angioplastica). Sono inoltre forniti metodi di trattamento della restenosi (ad esempio dopo angioplastica) mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio angioplastica se la restenosi si presenta senza uno stent o a una delle due estremità di uno stent, angioplastica

ripetuta e inserimento di un altro senti dentro all'originale se la restenosi si presenta all'interno di uno stent, stent a eluizione di farmaci, brachiterapia e/o radiazioni intracoronariche. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della restenosi o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare restenosi (ad esempio un soggetto che ha avuto stenosi).

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di restenosi, si vedano, ad esempio, quelli descritti in brev. US Nos. 5,304,122 and 6,034,053, e Kantor et al., Cardiovasc Radiat Med. 1(1):48-54 (1999) e riferimenti ivi citati.

Nefrite da lupus eritematoso sistemico

La nefrite da lupus eritematoso sistemico è una infiammazione del rene causata da lupus eritematoso sistemico (SLE), una malattia cronica autoimmune del tessuto connettivo. Lo SLE può essere associato a vasculite, i quali sono disturbi caratterizzati da distruzione infiammatoria dei vasi sanguigni.

I sintomi della nefrite da lupus eritematoso sistemico includono, ad esempio, sintomi generali di malattia renale, aumento d peso, ipertensione, urina scura schiumosa e gonfiore attorno agli occhi alle gambe, caviglie o dita.

I trattamenti per la nefrite da lupus eritematoso sistemico includono, ad esempio, terapia con steroidi (ad esempio corticosteroidi), chemioterapia (ad esempio ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetil o ciclosporina) e agenti immunosoppressivi (ad esempio micofenolato mofetil e ciclofosfamide endovenosa).

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala del lupus) della nefrite da lupus eritematoso sistemico somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia nefrite da lupus eritematoso sistemico. Sono inoltre forniti metodi di trattamento della nefrite da lupus eritematoso sistemico mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio terapia con steroidi (ad esempio un corticosteroide), chemioterapia (ad esempio ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetil o ciclosporina) e/o un agente immunosoppressivo (ad esempio micofenolato mofetil e/o ciclofosfamide endovenosa). La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione della nefrite da lupus eritematoso sistemico o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità

terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare nefrite da lupus eritematoso sistemico (ad esempio un soggetto avente un familiare con lupus o una predisposizione genetica per questo).

Scale utili per la valutazione della nefrite da lupus eritematoso sistemico e dei sintomi della nefrite da lupus eritematoso sistemico includono, ad esempio, la classificazione della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) basata sulla biopsia (Weening et al., J. Am. Soc. Nephrol. 15 (2): 241— 50 (2004)) nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di nefrite da lupus eritematoso sistemico, si vedano, ad esempio, quelli descritti in brev. US n. 7,26,5261, Peng, Methods Mol Med. 102:227-72 (2004), e riferimenti ivi citati.

Lesione da ustione e riparazione delle ferite

Una lesione da ustione è un tipo di lesione che può essere causata da calore, elettricità, sostanze chimiche, luce, radiazioni o frizione. Muscoli, ossa, vasi sanguigni, tessuto dermico ed epidermico, possono essere tutti danneggiati con conseguente dolore dovuto a lesione profonda ai nervi. A seconda della posizione colpita e dal grado di severità, una vittima di ustione può presentare una ampia gamma di complicazioni potenzialmente fatali, inclusi shock, infezione, squilibrio

elettrolitico e distress respiratorio. Nelle lesioni da ustione, il danno all'epidermide e a elementi del derma è la conseguenza di svariati insulti fondamentali che possono essere suddivisi in insulti iniziali (ad esempio lesione da calore, lesione da mediatori infiammatori, lesione indotta da ischemia) e insulti ritardati. Il calore eccessivo causa una rapida denaturazione delle proteine e danno cellulare. La maggior parte di questo danno, ad esempio, nell'ustione sotto-superficiale perfusa, può essere causata da mediatori tossici dell'infiammazione (ad esempio ossidanti e/o proteasi) che sono attivati con l'ustione. Il consumo di ossigeno della ferita da parte di neutrofili può determinare ipossia del tessuto. Trombosi vascolare superficiale istantanea si presenta insieme alla morte cellulare dall'insulto dovuto a calore e causa ischemia e ulteriore danno tissutale. La lesione ritardata dopo il danno iniziale da calore e mediatori include, ad esempio, infiammazione causata da tessuto necrotico, batteri sulla superficie, agenti topici caustici, ed essudato superficiale; e danno continuato alle cellule vitali e alla crescita di nuovo tessuto da eccessiva attività proteolitica nella ferita e rilascio di ossidanti.

I trattamenti della lesione da ustione includono, ad esempio, liquidi per via endovenosa, fasciature, gestione del dolore (ad esempio analgesici (ad esempio ibuprofene e acetaminofene), narcotici e anestetici locali), inibitori dei mediatori infiammatori e antibiotici.

La divulgazione fornisce metodi di trattamento (ad esempio stabilizzazione, riduzione o eliminazione di uno o più sintomi o

stabilizzazione del punteggio del soggetto su una scala di ustione) della lesione da ustione e/o promozione della riparazione di ferite somministrando una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto avente o che si sospetta abbia una lesione da ustione. Sono inoltre forniti metodi di trattamento di una lesione da ustione mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) in combinazione con una terapia secondaria, ad esempio liquido per via endovenosa, una fasciatura, gestione del dolore (ad esempio un analgesico (ad esempio ibuprofene e acetaminofene), un narcotico e un anestetico locale), un inibitore dei mediatori infiammatori e un antibiotico. La divulgazione fornisce inoltre metodi di prevenzione di lesioni da ustione o di un suo sintomo mediante somministrazione di una proteina che lega la callicreina plasmatica (ad esempio una quantità terapeuticamente efficace di una proteina che lega la callicreina plasmatica) a un soggetto a rischio di sviluppare lesioni da ustione (ad esempio un soggetto la cui occupazione genera un rischio di una lesione da ustione, ad esempio un vigile del fuoco o cuoco).

Scale utili per valutare ustioni e sintomi di ustioni includono, ad esempio, scale di ustioni per gradi, per spessore e per area totale della superficie corporea (TBSA) (Meek et al. J Burn Care Rehabil. 12(6):564-8 (1991)) nonché altri strumenti di valutazione noti nell'arte.

Una guida per la determinazione del dosaggio che rilascia una quantità terapeuticamente efficace di proteina che lega la callicreina plasmatica può essere ottenuta da modelli animali di ustione, come modello di ustione nel maiale (Singer e McClain, Methods Mol Med. 78:107-19 (2003), un modello nella pecora di lesione da calore (Jonkam et al., Shock, 28:704-709 (2007)), un modello nel coniglio di lesione da calore (Nwariaku et al., Burns, 22:324-327 (1996)), e un modello nel topo di ferita da ustione (Stevenson et al., Methods Mol Med. 78:95-105 (2003)).

Terapie di combinazione

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta, ad esempio, un anticorpo anti-callicreina plasmatica, ad esempio un Fab o IgG anti-callicreina plasmatica, può essere somministrata in combinazione con una o più altre terapie per trattare una malattia o condizione associata ad attività di callicreina plasmatica, ad esempio, una malattia o condizione qui descritta. Per esempio, una proteina che lega la callicreina plasmatica può essere usata in terapia o profilassi con chirurgia, un altro Fab o IgG anti-callicreina plasmatica (ad esempio un altro Fab o IgG qui descritto), un altro inibitore di callicreina plasmatica, un inibitore peptidico, o un inibitore a piccola molecola. Esempi di inibitori di callicreina plasmatica che possono essere usati in politerapia con una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta includono inibitori di callicreina plasmatica descritti in, ad esempio, WO 95/21601 o WO 2003/103475.

Uno o più inibitori di callicreina plasmatica possono essere usati in combinazione con una o più proteine che legano la callicreina plasmatica qui descritte. Per esempio, la combinazione può risultare in una dose inferiore di inibitore necessaria, in modo che gli effetti collaterali risultino ridotti.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere somministrata in combinazione con una o più terapie attuali per trattare una malattia o disturbo associato a callicreina plasmatica, inclusi, ma senza limitazione, le terapie attuali per artrite reumatoide, gotta, malattia intestinale dell'intestino, mucosite orale, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, stenosi spinale-malattia degenerativa della spina dorsale, trombosi arteriosa o venosa, ileo post-operatorio, aneurisma aortico, osteoartrite, vasculite, trauma cranico o edema cerebrale peri-tumorale, sepsi, evento ischemico acuto dell'arteria cerebrale media (MCA) (ictus), restenosi (ad esempio dopo angioplastica), nefrite da lupus eritematoso sistemico, lesione da ustione o riparazione di ferite. Per esempio, l'inibizione di pKal è un nuovo meccanismo di trattare malattie e quindi potrebbe fornire effetti che sono sinergici o additivi con altri agenti terapeutici. Per esempio, una proteina qui descritta che inibisce la callicreina plasmatica o che inibisce un evento a valle dell'attività della callicreina plasmatica può essere usata anche in combinazione con un altro trattamento per una malattia associata a callicreina plasmatica, come chirurgia o somministrazione di un secondo agente, ad esempio, come qui

descritto. Per esempio, il secondo agente può includere ecallantide, un inibitore della C1 esterasi (ad esempio, CINRYZE™), aprotinina (TRASYLOL®), un inibitore del recettore della bradichinina B2 (ad esempio, icatibant (FIRAZYR®)).

Il termine "combinazione" si riferisce all'uso dei due o più agenti o terapie per trattare lo stesso paziente, in cui l'uso o l'azione degli agenti o terapie si sovrappongono nel tempo. Gli agenti o terapie possono essere somministrati nello stesso momento (ad esempio come singola formulazione che viene somministrata a un paziente come due formulazioni separate somministrate in concomitanza) o in modo sequenziale in qualsiasi ordine. Somministrazioni successive sono somministrazioni che sono fornite in tempi differenti. Il tempo tra la somministrazione di un agente e quella dell'altro agente può essere minuti, ore, giorni o settimane. L'uso di una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere usato anche per ridurre il dosaggio di un'altra terapia, ad esempio, per ridurre gli effetti collaterali associati a un altro agente che viene somministrato. Di conseguenza, una combinazione può includere la somministrazione di un secondo agente a un dosaggio almeno del 10, 20, 30 o 50% più basso di quanto verrebbe usato in assenza della proteina che lega la callicreina plasmatica.

Un secondo agente o terapia può essere anche un altro agente per una terapia associata a callicreina plasmatica. Esempi non limitanti di un altro trattamento per una malattia o condizione associata a

callicreina plasmatica includono ad esempio, ecallantide, un inibitore della C1 esterasi (ad esempio, CINRYZE™), aprotinina (TRASYLOL®), un inibitore del recettore della bradichinina B2 (ad esempio, icatibant (FIRAZYR®)) o una seconda proteina di legame qui descritta.

Una politerapia può includere la somministrazione di una gente che riduce gli effetti collaterali di altre terapie. L'agente può essere un agente che riduce gli effetti collaterali di un trattamento per una malattia associata a callicreina plasmatica. Per esempio, per malattie infiammatorie, un inibitore di pKal potrebbe essere un risparmiatore di steroidi. Inoltre, potrebbe esservi sinergismo con un inibitore di TNFalfa per trattare infiammazione o un bloccante di VEGF per trattare cancro e/o angiogenesi.

Usi diagnostici

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può avere utilità diagnostiche *in vitro* e *in vivo*. Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta (ad esempio una proteina che lega o che lega e inibisce la callicreina plasmatica) può essere usata, ad esempio, per imaging *in vivo*, ad esempio, nel corso di trattamento di una malattia o condizione in cui la callicreina plasmatica è attiva, ad esempio, una malattia o condizione qui descritta, o nella diagnosi di una malattia o condizione qui descritta.

In un aspetto, la divulgazione fornisce un metodo diagnostico per rilevare la presenza di callicreina plasmatica, *in vitro* o *in vivo* (ad esempio, imaging *in vivo* in un soggetto). Il metodo può includere

localizzare la callicreina plasmatica all'interno di un soggetto o all'interno di un campione da un soggetto. Per quanto riguarda la valutazione del campione, il metodo può includere, per esempio: (i) mettere a contatto un campione con una proteina che lega la callicreina plasmatica; e (ii) rilevare la posizione della proteina che lega la callicreina plasmatica nel campione.

Una proteina che lega la callicreina plasmatica qui descritta può essere usata anche per determinare il livello di espressione qualitativo o quantitativo di callicreina plasmatica in un campione. Il metodo può includere anche mettere a contatto un campione di riferimento (ad esempio un campione di controllo, ad esempio un controllo negativo) con la proteina di legame e determinare una valutazione corrispondente del campione di riferimento. Una differenza (ad esempio aumento), ad esempio una differenza statisticamente significativa, nella formazione del complesso nel campione o soggetto rispetto al campione o soggetto di controllo può essere indicativa della presenza di callicreina plasmatica nel campione. A volte, la proteina che lega la callicreina plasmatica non reagisce in modo crociato con un'altra proteina callicreina, come una callicreina tissutale e/o precallicreina plasmatica. Ad esempio, la proteina di legame lega un'altra proteina callicreina o precallicreina in modo da 5 a 10 volte inferiore (o anche meno) rispetto a come lega la callicreina plasmatica. Per esempio, la proteina di legame può legare la callicreina plasmatica con una KD di ~10-50 pM, mentre lega la callicreina tissutale e/o la precallicreina a ~10 nM

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere marcata direttamente o indirettamente con una sostanza rilevabile per facilitare il rilevamento dell'anticorpo legato o non legato. Tali sostanze rilevabili includono vari enzimi, gruppi prostetici, materiali fluorescenti, materiali luminescenti e materiali radioattivi.

La formazione di complessi tra la proteina che lega la callicreina plasmatica e la callicreina plasmatica può essere rilevata valutando la proteina di legame legata alla callicreina plasmatica o la proteina di legame non legata. Saggi di rilevamento convenzionali possono essere usati, ad esempio, saggi immuno-assorbenti legati a un enzima (ELISA), un dosaggio radioimmunologico (RIA) o immunoistochimica su tessuti. Oltre a marcare a proteina che lega la callicreina plasmatica, la presenza di callicreina plasmatica può essere analizzata in un campione attraverso un saggio immunologico competitivo usando standard marcati con una sostanza rilevabile e una proteina che lega la callicreina plasmatica non marcata. In un esempio di questo saggio, il campione biologico, gli standard marcati e la proteina che lega la callicreina plasmatica sono combinati e la quantità di standard marcato legato alla proteina di legame non marcata viene determinata. L quantità di callicreina plasmatica nel campione è inversamente proporzionale alla quantità di standard marcato legato alla proteina che lega la callicreina plasmatica.

Possono essere preparate proteine marcate con fluorofori e cromofori. Dal momento che gli anticorpi e le altre proteine assorbono

luce avente lunghezze d'onda fino a circa 310 nm, i gruppi funzionali fluorescenti dovrebbero essere selezionati in modo da avere assorbimento sostanziale a lunghezze d'onda superiori a 310 nm e preferibilmente superiori a 400 nm. Una varietà di sostanze fluorescenti e cromofori viene descritta da Stryer, 1968, Science 162:526 e Brand, L. et al., 1972, Annu. Rev. Biochem. 41:843-868. Le proteine possono essere marcate con gruppi cromofori fluorescenti mediante procedure convenzionali come quelle divulgate nei brev. US n. 3,940,475, 4,289,747, e 4,376,110. Un gruppo di sostanze fluorescenti avente una serie delle proprietà desiderabili sopra descritte è rappresentato dai coloranti a base di xantine, che includono le fluoresceine e le rodamine. Un altro gruppo di composti fluorescenti sono le naftilammine. Una volta marcata con un fluoroforo o cromoforo, la proteina può essere usata per rilevare la presenza o localizzazione della callicreina plasmatica in un campione, ad esempio, usando microscopia a fluorescenza (come microscopia confocale o a deconvoluzione).

Analisi istologica. Immunoistochimica può essere eseguita usando le proteine qui descritte. Per esempio, nel caso di un anticorpo, l'anticorpo può essere sintetizzato con una marcatura (come un tag per purificazione o epitopi) o può essere marcata in modo rilevabile, ad esempio coniugando una marcatura o un gruppo che lega marcature. Per esempio, si può attaccare un chelante all'anticorpo. L'anticorpo viene quindi messo a contatto con una preparazione istologica, ad esempio, una sezione di tessuto fissata che è su un vetrino

portaoggetti. Dopo una incubazione per il legame, la preparazione viene lavata per rimuovere l'anticorpo non legato. La preparazione viene quindi analizzata, ad esempio, usando microscopia, per identificare l'anticorpo legato alla preparazione.

Naturalmente, l'anticorpo (o altro polipeptide o peptide) può essere non marcato al momento del legame. Dopo legame e lavaggio, l'anticorpo viene marcato al fine di renderlo rilevabile.

Array di proteine. La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere anche immobilizzata su un array di proteine. L'array di proteine può essere usato come strumento diagnostico, ad esempio, per sottoporre a screening campioni medici (come cellule isolate, sangue, siero, biopsie e simili). Naturalmente, l'array di proteine può includere anche altre proteine di legame, ad esempio che legano la callicreina plasmatica o altre molecole bersaglio.

Metodi per produrre array di polipeptidi sono descritti, ad esempio, in De Wildt et al., 2000, Nat. Biotechnol. 18:989-994; Lueking et al., 1999, Anal. Biochem. 270:103-111; Ge, 2000, Nucleic Acids Res. 28, e3, I-VII; MacBeath e Schreiber, 2000, Science 289:1760-1763; WO 01/40803 e WO 99/51773A1. Polipeptidi per l'array possono essere disposti a spot a elevata velocità, ad esempio usando apparecchi robotici disponibili in commercio, ad esempio da Genetic MicroSystems o BioRobotics. Il substrato dell'array può essere, per esempio, nitrocellulosa, plastica, vetro, ad esempio vetro con superficie

modificata. L'array può anche includere una matrice porosa, ad esempio, acrilammide, agarosio o un altro polimero.

Per esempio, l'array può essere un array di anticorpi, ad esempio come descritto in De Wildt, sopra. Le cellule che producono le proteine possono essere coltivate su un filtro in un formato disposto in array. La produzione di polipeptidi viene indotta e i polipeptidi espressi sono immobilizzati nel filtro nella posizione della cellula. Un array di proteine può essere messo a contatto con un bersaglio marcato per determinare la misura del legame al bersaglio a ciascun polipeptide immobilizzato. Informazioni sulla misura del legame in ciascuna posizione nell'array possono essere salvate come profilo, ad esempio in una banca dati informatica. L'array di proteine può essere prodotto in replicati e usato per confrontare profili di legame, ad esempio, di un bersaglio e di un non bersaglio.

FACS (separazione cellulare attivata da fluorescenza). La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere usata per marcare cellule, ad esempio cellule in un campione (ad esempio un campione di paziente). La proteina di legame è attaccata (o attaccabile) anche a un composto fluorescente. Le cellule possono essere quindi separate usando un separatore cellulare attivato da fluorescenza (ad esempio usando un separato disponibile da Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose CA; si vedano anche i brev. US n. 5,627,037; 5,030,002; e 5,137,809). Una cellula attraversa il separatore, un raggio laser eccita il composto fluorescente mentre un

rilevatore conta le cellule che attraversano e determina se un composto fluorescente è attaccato alla cellula rilevando la fluorescenza. La quantità di marcatura legata a ciascuna cellula può essere quantificata e analizzata per caratterizzare il campione.

Il separatore può rilevare anche la cellula e cellule separate legate dalla proteina di legare rispetto alle cellule non legate dalla proteina di legame. Le cellule separate possono essere coltivate e/o caratterizzate.

Imaging *in vivo*. Viene presentato anche un metodo per rilevare la presenza di tessuti esprimenti callicreina plasmatica *in vivo*. Il metodo include (i) somministrare a un soggetto (ad esempio un paziente avente, ad esempio una malattia o condizione associata a callicreina plasmatica) un anticorpo anti-callicreina plasmatica, coniugato a un marcatore rilevabile; (ii) esporre il soggetto a un mezzo per rilevare detto marcatore rilevabile ai tessuti o alle cellule esprimenti callicreina plasmatica. Per esempio, il soggetto viene sottoposto a imaging, ad esempio, mediante NMR o altro mezzo tomografico.

Esempi di marcature utili per imaging diagnostico includono radiomarcature come ^{131}I, ^{111}In, ^{123}I, ^{99m}Tc, ^{32}P, ^{125}I, ^{3}H, ^{14}C, e ^{188}Rh, marcature fluorescenti come fluoresceina e rodamina, marcature attive in risonanza magnetica nucleare, isotopi emittenti positroni rilevabili mediante uno scanner per tomografia a emissione di positroni ("PET"), sostanze chemiluminescenti come luciferina, e marcatori enzimatici come perossidasi o 'fosfatasi. Emettitori di radiazioni a corto raggio,

come isotopi rilevabili mediante sonde rilevatrici a corto raffio possono essere inoltre impiegati. La proteina può essere marcata con tali reagenti, per esempio, si veda Wensel e Meares, 1983, Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy, Elsevier, New York per tecniche circa la radiomarcatura di anticorpi e D. Colcher et al., 1986, Meth. Enzymol. 121: 802-816.

La proteina di legame può essere marcata con un isotopo radioattivo (come ^{14}C, ^{3}H, ^{35}S, ^{125}I, ^{32}P, ^{131}I). Una proteina di legame radiomarcata può essere usata per test diagnostici, ad esempio, in un saggio in vitro. L'attività specifica di una proteina di legame marcata con isotopi dipende dall'emivita, dalla purezza isotopica della marcatura radioattiva e da come la marcatura viene incorporata nell'anticorpo.

Nel caso di una proteina di legame radiomarcata, la proteina di legame è somministrata al paziente, è localizzata nelle cellule che recano l'antigene con cui la proteina di legame interagisce e viene rilevata o "visualizzata" *in vivo* usando tecniche note come scansione radionucleare usando, ad esempio, una fotocamera gamma o tomografia a emissione. Si veda ad esempio, A.R. Bradwell et al., "Developments in Antibody Imaging", Monoclonal Antibodies for Cancer Detection andTherapy, R.W. Baldwin et al., (a cura di), pagine 65 85 (Academic Press 1985). In alternativa, uno scanner per tomografia a emissione di positroni transassiale, come quello detto Pet VI che si trova presso il Brookhaven National Laboratory, può essere usato

laddove la radiomarcatura emette positroni (ad esempio, ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, e ^{13}N).

Agenti di contrasto per MRI. L'imaging mediante risonanza magnetica (MRI) usa NMR per visualizzare le caratteristiche interne di un essere vivente, ed è utile per prognosi, diagnosi, trattamento e chirurgia. L'MRI può essere usata senza composti traccianti radioattivi per ovvi benefici. Alcune tecniche di MRI sono riassunte in EP-A-0 502 814. In generale, le differenze correlate alle costanti di tempo di rilassamento T1 e T2 di protoni di acqua in ambienti diversi sono usate per generare un'immagine. Tuttavia, queste differenze possono essere insufficienti per fornire immagini nitide ad alta risoluzione.

Le differenze in queste costanti di tempo di rilassamento possono essere potenziate da agenti di contrasto. Esempi di tali agenti di contrasto includono una serie di agenti magnetici e paramagnetici (che modificato principalmente T1) e ferromagnetici o superparamagnetici (che modificano principalmente la risposta di T2). Chelanti (ad esempio, chelanti EDTA, DTPA e NTA) possono essere usati per attaccare (e ridurre la tossicità) di alcune sostanze paramagnetiche (ad esempio, Fe^{+3}, Mn^{+2}, Gd^{+3}). Altri agenti possono essere sotto forma di particelle, ad esempio del diametro da meno di 10 mm a circa 10 nM). Le particelle possono avere proprietà ferromagnetiche, antiferromagnetiche, o superparamagnetiche. Particelle possono includere, ad esempio, magnetite (Fe_3O_4), γ-Fe_2O_3, ferriti e altri composti minerali magnetici di elementi di transizione. Le

particelle magnetiche possono includere: uno o più cristalli magnetici con e senza materiale non magnetico. Il materiale non magnetico può includere polimeri naturali o sintetici (come sefarosio, destrano, destrina, amido e simili.

La proteina che lega la callicreina plasmatica può essere marcata anche con un gruppo indicatore contenente l'atomo di ^{19}F attivo in NMR, o una pluralità di tali atomi purché (i) sostanzialmente tutti tra gli atomi abbondanti di fluoro isotopo ^{19}F e quindi sostanzialmente tutti i composti contenenti fluoro siano attivi in NMR; (ii) molti composti polifluorurati chimicamente attivi come anidride trifluoroacetica sono disponibili in commercio e a costo relativamente basso; e (iii) molti composti fluorurati sono stati trovati accettabili dal punto di vista medico per uso nell'uomo come i polieteri perfluorurati utilizzati per trasportare ossigeno come sostitutivi dell'emoglobina. Dopo aver lasciato tale tempo per l'incubazione, viene condotta una MRI sul corpo intero usando un apparecchio come quelli descritti da Pykett, 1982, Sci. Am. 246:78 88 per localizzare e visualizzare i tessuti esprimenti callicreina plasmatica.

I seguenti esempi forniscono ulteriore illustrazione e non sono limitanti.

ESEMPI

ESEMPIO 1:

Abbiamo scoperto svariati anticorpi inibitori e leganti della callicreina plasmatica (pKal). I più potenti tra questi sono stati

ulteriormente caratterizzati e mostrano di avere costanti di inibizione apparente ($K_{i,app}$) < 10 nM, essere inibitori specifici di pKal rispetto ad altre serina proteasi testate e non inibire la precallicreina. Le sequenze amminoacidiche delle CDR per gli inibitori e i leganti sono mostrate rispettivamente nelle **Tabelle 1** e **2**.

Tabella 1. Sequenze amminoacidiche di CDR, segnale ELISA e costante di inibizione apparente di anticorpi inibitori di PKal

Nome iniziale	ELISA pKal umana (T/B)	pKal umana (Ki,app nM)	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3
M6-D09	39,9	5,9	RASQSIRNYLN	AASTLQS	QQLSGYPHT	FYYMV	VIYPSGGITVYADSVKG	DKWAVMPPYYYYAMDV
M7-B04	4,1	54	TGTNSDVGNYNLVS	EVNKRPS	CSYAGNRNFYV	WYSMV	SISPSGGLTNYADSVKG	HTAARPFYYYYMDV
M7-E07	45,7	36	SGDKLGDKYAC	QDSKRPS	QAWDSSTGV	WYLMI	YIYPSGGFTYYADSVKG	TEGPLSWGYGMDV
M8-	5,4	105	SGDKLGNKYA	QDNNR	QAWDSRTVV	TYFM	SIYPSGGNTVYADS	AASPVRNYYYYGMDV

A09			Y	PS		L	VKG	
M10-F10	39,2	<100 nM	RASQSISVYLN	GASNLQF	QQTFSLFT	FYNMN	SISPSGGETNYADSVKG	GGGAYRNNWWGGFDI
M10-H05	42,2	18	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYGSSPFT	PYNMY	SIRPSGGGTVYADSVKG	GFIAARWYYFDY
M12-D05	48,5	5,2	SGDQLGDKYVG	QDTKRPS	QAWDTSTAG	WYTMV	RIYPSGGWTKYADSVKG	EGLLWFGENAFDI
M27-E05	41,3	16	SGDKLGDKYAC	QDSKRPS	QAWDSSTGV	WYLMI	YIYPSGGFTYYADSVKG	TEGPLSWGYGMDV
M28-B11	33,3	5,5	SGDQLGDKYVG	QDTKRPS	QAWDTSTAG	WYTMV	RIYPSGGWTKYADSVKG	EGLLWFGENAFDI
M29-D09	47,5	0,7	SGNKLGDKYVA	QDTKRPS	QAWDSSIVI	WYTMV	YIYPSGGATFYADSVKG	GSYDYIWGFYSDH
M29-E09	28,8	11	SGDNLGNKYNS	QDTKRPS	QAWDGNW	WYEMG	SIYSSGGGTMYADSVKG	NPQYSGYDRSLSDGAFDI

M35-G04	11,1	2,9	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSNWPRGFT	YYHMS	VISPSGGSTKYADSVKG	GGSSDYAWGSYRRPYYFDY
M38-F02	33,5	14	SGEKLGDKYVS	EDSRRPS	QAWDSSTAI	YYMMV	YIYSSGGHTVYADSVKG	DLFLYDFWSKGAFDI
M41-A11	28,0	13	SGDKLGDKYTS	QDIKRPS	QAWDSPNARV	HYRMS	SIYPSGGRTVYADSVKG	DKFEWRLLFRGIGNDAFDI
M73-D06	4,0	<100 nM	SGSSSNIGSNTVS	NDHRRPS	SAWDDSLNGW	RYEMY	SISSSGGPTAYADSVKG	GTPKWELLLRSIYIENAFDI
M76-D01	11,2	<100 nM	RSSQSLSDDGNTYLD	TLSYRAS	MQGTHWPPT	FYAMH	GIVPSGGRTHYADSVKG	DSSGSPNPLFDY
M110-C12	2,4	<100 nM	RSSLSLLHSNGYNYLD	LSSTRAS	MQPLETPPT	YYEMD	GISSSGGHTAYADSVKG	ERRSSSRARYYYGMDV
M137-E12	4,5	79	SGNNSNFGSNTVT	SDSRRPS	AAWDDSLNGV	DYRMQ	VIVPSGGNTMYADSVKG	GGPGSSIAARRAPTGYYGMDV
M142	29,9	0,2	RASQPIDNYLN	AASRLQ	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADS	GGLLLWFRELKSNYFDY

-H08				S			VKG	
M145-D01	6,2	1,1	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSNWPRGFT	YYHMS	VISPSGGSTKYADSVKG	GGSSDYAWGSYRRPYYFDY
M145-D11	40,0	0,79	SGDKLGDKYTS	QDIKRPS	QAWDSPNARV	HYRMS	SIYPSGGRTVYADSVKG	DKFEWRLLFRGIGNDAFDI
M146-E12	49,6	2,2	RASGDIGNALG	DASTLQS	LQGYNYPRT	RYIMH	SISPSGGLTSYADSVKG	EFENAYHYYYYGMDV
M152-A12	19.	<100 nM	RASQSISSYLS	AASSLQS	QQSISIPRT	PYFMG	GIGPSGGSTTYADSVKG	EGPPYSSGWYRGLRQYHFDY
M160-G12	38,3	17	RASQGISSYLA	AASTLQS	QQLNSYPLT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
M161-C11	41,8	0,3	SGDKLGDKYVS	QDTKRPS	QAWDSSTYV	DYAMK	SISSSGGVTQYADSVKG	EEDYSSSWYSRRFDYYYGMDV
M162-A04	11,4	4,8	RASQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYIMM	GIYSSGGITVYADSVKG	RRTGIPRRDAFDI

X67-B03	nd	2,1	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWSRELKSNYFDY
X67-C03	nd	0,7	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWFMELKSNYFDY
X67-C09	nd	8,6	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWGRELKSNYFDY
X67-D03	nd	0,1	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWNRELKSNYFDY
X67-E04	nd	1,3	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWDRELKSNYFDY
X67-F01	nd	0,9	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWQRELKSNYFDY
X67-F10	nd	1,3	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWTRELKSNYFDY
X67-	nd	0,35	RASQPIDNYLN	AASRLQ	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADS	GGLLLWARELKSNYFDY

G04				S			VKG	
X67-H04	nd	3,6	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWERELKSNYFDY
X81-B01	nd	0,2	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY

Abbreviazioni usate: "T/B" è il segnale in ELISA che si ottiene usando il "bersaglio" (callicreina plasmatica biotinilata) diviso per il segnale in ELISA del "rumore di fondo (streptavidina); entrambi i quali sono stati rivestiti su piastre per microtitolazione, "nd" è non determinato. Il simbolo "q" si riferisce al codone di stop sopprimibile con ambra (TAG) che è tradotto in glutammina (Q) per ceppi di E. coli come le cellule TG1 che sono state usate per esprimere i frammenti Fab.

Le sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e di catena pesante (HC) di anticorpi inibitori di pKal sono mostrate di seguito.

```
M6-D09                  LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI RNYLNWYQQK PGKAPNLLIY AASTLQSGVP  60
ARFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QLSGYPHTFG QGTKLEIK              108

M6-D09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS FYYMVWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDK WAVMPPYYYY AMDVWGQGTT 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M7-B04                  LC
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTNSDVG NYNLVSWYQQ HPGEAPKLLI YEVNKRPSGV  60
SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYLC CSYAGNRNFY VFGAGTKVTV L          111

M7-B04                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYSMVWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGLTNY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARHT AARPFYYYYM DVWGKGTTVT 120
VSSASTKGPS VFPLAPSSKS                                             140

M7-E07                  LC
QSELTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YACWYQQKPG QSPVLVIYQD SKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSSTGVFGGG TKLTVL                106

M7-E07                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYLMIWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGFTYY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED MAVYYCARTE GPLSWGYGMD VWGQGTTVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M8-A09                  LC
QCELTQPPSE SVSPGQTANI TCSGDKLGNK YAYWYQQKPG QSPVLVIYQD NNRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAI DEANYYCQAW DSRTVVFGGG TKLTVL                106

M8-A09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYFMLWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGNTVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAA SPVRNYYYYG MDVWGQGTTV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S                                           141

M10-F10                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SVYLNWYQHK PGKAPKLLIY GASNLQFGVP  60
SRFSGSGYGT DFTLTISSLQ PEDFATYHCQ QTFSLFTFGG GTKVEIK               107

M10-F10                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS FYNMNWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGETNY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG GAYRNNWWGG FDIWGLGTMV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S                                           141

M10-H05                 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRASQSV SSSYLAWYQQ KPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC QQYGSSPFTF GPGTKVDIK             109

M10-H05                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYNMYWVRQA PGKGLEWVSS IRPSGGGTVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAGGF IAARWYYFDY WGQGTLVTVS 120
```



```
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                                    138

M12-D05                LC
QSVLTQPPSV SVSPGQTATI TCSGDQLGDK YVGWYQQKPG QSPILVIYQD TKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTHTV DEAHYYCQAW DTSTAGFGGG TKLTVL                 106

M12-D05                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYTMVWVRQA PGKGLEWVSR IYPSGGWTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCAREG LLWFGENAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M27-E05                LC
QSELTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YACWYQQKPG QSPVLVIYQD SKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSSTGVFGGG TKLTVL                 106

M27-E05                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYLMIWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGFTYY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED MAVYYCARTE GPLSWGYGMD VWGQGTTVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M28-B11                LC
QSVLTQPPSV SVSPGQTATI TCSGDQLGDK YVGWYQQKPG QSPILVIYQD TKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTHTV DEAHYYCQAW DTSTAGFGGG TKLTVL                 106

M28-B11                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYTMVWVRQA PGKGLEWVSR IYPSGGWTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCAREG LLWFGENAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M29-D09                LC
QSALTQPPTV SVSPGQTARI TCSGNKLGDK YVAWYQQKPG QSPMLVIYQD TKRPSRVSER  60
FSGSNSANTA TLSISGTQAL DEADYYCQAW DSSIVIFGGG TRLTVL                 106

M29-D09                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYTMVWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGATFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAMGS YDYIWGFYSD HWGQGTLVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M29-E09                LC
QYELTQPPSV SVSPGQTATI TCSGDNLGNK YNSWYQQKPG QSPLLVIYQD TKRPSAIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DGNVVFGGGT KLTVL                  105

M29-E09                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYEMGWVRQA PGKGLEWVSS IYSSGGGTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARNP QYSGYDRSLS DGAFDIWGQG 120
TMVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKS                                         144

M35-G04                LC
QDIQMTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASQSV SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY DASNRATGIP  60
ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ QRSNWPRGFT FGPGTKVDIK             110

M35-G04                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYHMSWVRQA PGKGLEWVSV ISPSGGSTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSDYAWGSYR RPYYFDYWGQ 120
GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKS                                        145
```



```
M38-F02                    LC
QSVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGEKLGDK YVSWYQQKPG QSPSLVICED SRRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGAQPM DEADYYCQAW DSSTAIFGPG TKVTVL                106

M38-F02                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYMMVWVRQA PGKGLEWVSY IYSSGGHTVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDL FLYDFWSKGA FDIWGQGTMV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S                                           141

M41-A11                    LC
QSVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YTSWYQQRPG QSPVLVIYQD IKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSPNARVFGS GTKVTVL               107

M41-A11                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYRMSWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGRTVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDK FEWRLLFRGI GNDAFDIWGQ 120
GTMVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKS                                       145

M73-D06                    LC
QSELTQPPSA SETPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVSWFQQL PGSAPRLLIY NDHRRPSGVP  60
DRFSGSKSGT SASLVISGLQ SQDEADYYCS AWDDSLNGVV FGGGTKLTVL            110

M73-D06                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYEMYWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGPTAY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCAKGT PKWELLLRSI YIENAFDIWG 120
QGTMVTVSSA STKGPSVFPL APSSKS                                      146

M76-D01                    LC
QDIVMTQTPP SLPVNPGEPA SISCRSSQSL SDDGNTYLDW YLQRPGQSPQ LLIHTLSYRA  60
SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCMQGTHWP PTFGQGTKVE IK         112

M76-D01                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS FYAMHWVRQA PGKGLEWVSG IVPSGGRTHY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATDS SGSPNPLFDY WGQGTLVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSPKS                                               138

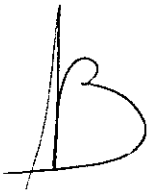
M110-C12                   LC
QDIQMTQSPL SLSVTPGEPA SISCRSSLSL LHSNGYNYLD WYVQRPGQSP QLLMYLSSTR  60
ASGVPDRFSG SGSGTDFTLE ISRVEAEDVG VYYCMQPLET PPTFGGGTKV EIK        113

M110-C12                   HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYEMDWVRQA PGKGLEWVSG ISSSGGHTAY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCARER RSSSRARYYY GMDVWGQGTT 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M137-E12                   LC
QSVLIQPPSV SGIPGQRVTI SCSGNNSNFG SNTVTWYQQL PGTAPKLLIY SDSRRPSGVP  60
DRFSGSRSDT SASLAISGLQ SEDEAEYHCA AWDDSLNGVF GGGTKLTVL             109

M137-E12                   HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYRMQWVRQA PGKGLEWVSV IVPSGGNTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG PGSSIAARRA PTGYYGMDVW 120
GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKS                                     147

M142-H08                   LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108
```



M142-H08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

M145-D01 LC
QDIQMTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASQSV SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY DASNRATGIP 60
ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ QRSNWPRGFT FGPGTKVDIK 110

M145-D01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYHMSWVRQA PGKGLEWVSV ISPSGGSTKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSDYAWGSYR RPYYFDYWGQ 120
GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKS 145

M145-D11 LC
QSVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YTSWYQQRPG QSPVLVIYQD IKRPSGIPER 60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSPNARVFGS GTKVTVL 107

M145-D11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYRMSWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGRTVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDK FEWRLLFRGI GNDAFDIWGQ 120
GTMVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKS 145

M146-E12 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASGDI GNALGWYQQK PGKAPRLLIS DASTLQSGVP 60
LRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCL QGYNYPRTFG QGTKLEIR 108

M146-E12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYIMHWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGLTSY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREF ENAYHYYYYG MDVWGQGTTV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S 141

M152-A12 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLSWYQQR PGKAPNLLIY AASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSISIPRTFG QGTKVEVK 108

M152-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYFMGWVRQA PGKGLEWVSG IGPSGGSTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG PPYSSGWYRG LRQYHFDYWG 120
QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKS 146

M160-G12 LC
QDIQMTQSPS FLSASVGDRV TITCRASQGI SSYLAWYQQK PGKAPKLLIY AASTLQSGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QLNSYPLTFG GGTKVEIK 108

M160-G12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M161-C11 LC
QSALTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YVSWYQQRPG QSPVLVIYQD TKRPSGIPER 60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAV DEADYYCQAW DSSTYVFGGG TKVTVL 106

M161-C11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYAMKWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGVTQY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREE DYSSSWYSRR FDYYYGMDVW 120
GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKS                                     147

M162-A04                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M162-A04                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139


X67-B03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-B03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWSRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-C03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-C03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWMRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-C09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-C09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWGRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-D03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-D03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWNRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-E04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-E04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWDRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143
```



```
X67-F01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR             108

X67-F01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWQRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-F10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR             108

X67-F10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWTRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-G04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR             108

X67-G04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWARELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143

X67-H04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR             108

X67-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWERELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                         143
```

Nota: X81-B01 è una IgG resa germinale derivata da X63-G06 che viene mostrata in **Tabella 7.**

Tabella 2. Sequenze amminoacidiche di CDR e segnale ELISA degli anticorpi leganti di pKal

Nome iniziale	ELISA pKal umana (T/B)	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3
M6-A06	11,7	RASQSISMYLN	GTSSLQS	QQSYSAPWT	LYQMT	GIWPSGGFTDYADSVKG	VSTAVADNDY
M6-A08	23,4	RASQRISFYLN	GASSLQS	QQTFSTPNT	PYPMQ	SISSSGGMTEYADSVKG	DDYGGKGGAFDI
M6-D03	15,5	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTLWT	KYFMG	VIGSSGGWTSYADSVKG	VSTAVADNDY
M6-D08	16	RASQSISSYLN	GASSLQS	QQSYTRWT	RYHMV	SISPSGGWTNYADSVKG	EMATIAGQFDP

M6-G05	18,5	RASQSISTYLN	NAFSMER	QQSYTTPTT	RYRMV	SIYPSGGMTAYADSVKG	DAVGIGDAFDI
M8-C04	44,7	SGDKLGDKYTS	QDSKRPS	QAWDSSTV	YYPMQ	YIYPSGGLTSYADSVKG	LFYGSGSVGFEY
M8-D05	11,9	RASQDISSWLV	DASNLQS	QQADGFPLT	LYNMN	SISPSGGFTDYADSVKG	DLDLGILDY
M8-E06	8,8	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTLMYT	HYFMT	SIVPSGGMTQYADSVKG	DSYSSSWFDI
M8-G09	28,2	RASQGVSYYLA	GASSLQS	QQYNTYPPT	LYEML	VIYPSGGYTDYADSVKG	SFSGFGEIDY
M8-H04	3,3	RASQYISTYLN	GTSSLQS	QQSFTTPFT	GYWMG	SISSSGGWTQYADSVKG	DDEIAAGGAFDI
M9-A03	14,4	RASQNIDIYLN	GAYNLQS	QQSYGTPV	GYFMM	SIYSSGGYTDYADSVKG	EVAGTYAFDI
M9-	5,5	RASQRISTYLN	GASSL	QQSYNTPR	AYEM	YIGSSGGSTSYAD	GNSSSFDAFDI

A08			QS	T	W	SVKG	
M9-C08	10,9	RASQSISIYVN	AASSLQR	QQSFSTPLT	HYGMV	YIVPSGGLTYYADSVKG	VDYTGDGLGY
M9-C10	7,8	RASQGISSYLN	GASSLQS	QESYSTLFT	LYPMQ	SIGSSGGMTFYADSVKG	EVGAAGFAFDI
M9-D08	35,9	RASRTISFYLN	GGSSLHS	QQSFSSPWT	WYKMM	SIYPSGGWTNYADSVKG	GSPWGDDAFDI
M9-E04	18,8	RASQSISGYLN	AASNLQT	QQSHTPPKT	EYDMM	SIGSSGGMTYYADSVKG	DQVAAAAIDY
M9-F08	10,9	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPYT	PYAMT	VIYPSGGFTDYADSVKG	ASGSYLDAFDI
M9-F09	7	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQTYTTPWT	SYPMG	RISSSGGMTIYADSVKG	DDWNVGMDV
M9-F10	8,4	RASQSINTYLN	AASTLES	QQSYSTPYT	DYDME	SISPSGGSTIYADSVKG	QGLLTAFDI

M9-G08	4,8	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT	YYTML	SIYPSGGFTMYADSVKG	VDTAMAMIDY
M9-H02	3,5	RASRSIATYLN	GASTLQS	QQSFSDPYT	AYMMI	VIYPSGGVTMYADSVKG	GTVGASDAFDI
M9-H03	4,4	SGDKLGNRYTS	QDNKRPS	QALDSNTYV	WYSMG	YIVPSGGYTMYADSVKG	DPGVSYYYYGMDV
M9-H04	16,1	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPT	AYTMW	SIWPSGGSTFYADSVKG	TYDSSAGEVDY
M10-A03	33,7	RASQRISFYLN	GASSLQS	QQTFSTPNT	PYPMQ	SISSSGGMTEYADSVKG	DDYGGKGGAFDI
M10-A12	20,8	RASRDISVYLN	GASSLQS	QQSYSIPFT	LYLMH	SIYSSGGFTTYADSVKG	DTDYGMDV
M10-B09	14,1	RASQSISTYLN	GASSLQS	QQSFSTPWT	WYEMS	RIWPSGGVTMYADSVKG	TSITTVGMDV
M10-	5,3	RASQSISIYLN	AASTLQ	QQSHSIPP	MYP	YISPSGGMTDYAD	VAGSSDAFDI

C11			S	T	MM	SVKG	
M10-D11	6,4	RSSQSLLHSNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPLT	AYPMN	RISSSGGNTSYADSVKG	GYLGY
M10-E06	32,8	RASQSISTYLN	GASSLQS	QQSYSDPYT	LYRMF	SIWSSGGPTMYADSVKG	EYPSTYYFDY
M10-F09	4,8	RASQTIDDDLI	AASSLQS	QQSYNIPRT	NYDMM	YISPSGGFTRYADSVKG	DIYYYNWGPSHYFDS
M10-G09	7,1	RASQSISGYIN	AASSLQS	QQYVSYPFT	QYGMQ	SIRSSGGATRYADSVKG	DGYYDSSGYPDY
M11-A10	25	RASQSIDTYLN	DASNL	QHYLYAPYS	NYWMM	GIGSSGGFTSYADSVKG	GSYSDYGVFES
M11-E01	11,7	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPT	TYEMY	GIGSSGGMTMYADSVKG	EQPGIAALQF
M11-E04	43,2	RASQSISIYLT	GAATLQT	QQTFSLPRT	MYHMN	GIVSSGGVTFYADSVKG	ITTVTTGGAFDI

M11-E05	41,4	RTSQTINNYLN	ATHTLES	QQSFAFPYT	WYTMG	WIYFGGLTTYADSVKG	LGGPLDAFDI
M11-E06	12,6	RASRGIGTYLN	AASSLET	QESFTNVYN	QYAMH	SIYPSGGFTLYADSVKG	GGWLAGGELLN
M11-G09	23,6	RTSQGINHYLN	AASELQT	QQTYTSPYT	LYNMT	YIYPSGGGTHYADSVKG	DTGFWSADAFDI
M11-G12	4,9	RASQTISVYVN	GASSLQS	QQSYSIPFT	QYPMN	SISSSGGFTTYADSVKG	EEQQGGFDY
M12-A08	40,4	RASQSISRYLN	AASTLET	QQSYSTPYT	WYYMG	WIVSSGGLTLYADSVKG	TTVTTGDAFDI
M12-B04	18	RASQGIRNDLG	AASILQS	LQDYEYPLT	LYSMY	RIRPSGGGTVYADSVKG	DPLYSSGDV
M12-C09	7	RASQSIGIYLN	GASSLQS	QHSYSTPFT	SYAMV	SIGSSGGFTLYADSVKG	MNLGGGDAFDI
M12-	8,3	SGDKLGEKYVS	QDNKR	QAWDSYTV	DYEM	GISPSGGKTQYAD	DLKWGGRGSPDW

C10			PS	V	H	SVKG	YFDL
M12-D10	9,9	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPT	NYPMD	SISSSGGWTNYADSVKG	DTSGSYLGFDY
M12-E06	48	RASQSISTYLN	GAFSLQS	QQSHSTPPT	QYKML	GIGPSGGLTAYADSVKG	APWFGELGMDV
M27-A10	3,2	RASQSISAYLN	YGVGSLQS	QQGYTTPVT	WYRMD	SIWPSGGLTSYADSVKG	GWAPGGDAFDI
M27-B01	33,1	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPYT	DYTMW	SISSSGGITFYADSVKG	SADTAMGGAFDI
M27-B12	2,3	SGDKLGDEYAA	QDRKRPS	QAWGKRNVV	WYQMM	SISPSGGITEYADSVKG	DRSSGWYYYGMDV
M27-E03	35,9	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPRT	SYMMH	GIYPSGGWTDYADSVKG	LVAGLDAFDI
M27-F04	10,5	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPT	WYPMT	SIGPSGGQTIYADSVKG	EYGDYGGGFDP

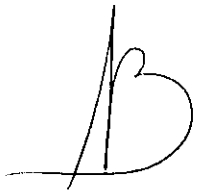
M27-F11	10	RASQGISSYLA	AASSLQS	QQSYNTLRT	SYHMM	SIYPSGGATMYADSVKG	DGYHYGDYTYFQH
M27-G01	31,4	RASQSISTYLN	GASSLQS	QQSYSDPYT	LYRMF	SIWSSGGPTMYADSVKG	EYPSTYYFDY
M27-G04	4,1	RASQRISYYLT	AASSLES	QQAFSTPFT	AYYMV	YISPSGGQTQYADSVKG	EAISSSSFDY
M27-G09	2,2	RTRQSISNYLN	AASSLQS	QQSYDIPFT	EYDMA	YIVSSGGFTSYADSVKG	WAGWIAAADY
M27-H10	12,4	RASQSISNYLN	AASSLQS	QQSYSTPQT	AYQMA	VIYSSGGYTDYADSVKG	HNWNDGAFDI
M28-A01	19	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTLT	WYAMH	GIYSSGGYTKYADSVKG	DLSNGDDVFDI
M28-C03	2,2	RASQSINFYLN	VASSLES	LQSYSAPYT	YYQMG	SIYPSGGMTDYADSVKG	GSPWGDDAFDI
M28-	3,7	RTSRRIGTYLN	GASSL	QQSFSSP	WYP	YIYPSGGGTDYAD	SSGWLGDAFDI

D02			QS	WT	MQ	SVKG	
M28-D12	41,6	RASQSIATYLN	AASSLQS	QQSYSTRET	WYTMH	VIYPSGGPTSYADSVKG	DGSGSYLGFDY
M28-E01	41	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQTYTTPWT	SYPMG	RISSSGGMTIYADSVKG	DDWNVGMDV
M28-E11	29,3	RASQDISNWLA	AASSLQT	QQSYSLPWT	LYDMT	GISSSGGVTIYADSVKG	TYYYDSSGYADAFDI
M28-F01	1,5	RASQSINTYLN	AASTLES	QQSYSTPPT	VYLMH	GISPSGGYTQYADSVKG	PGGLDAFDI
M28-F05	31,4	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPLT	RYIMW	GIYSSGGYTQYADSVKG	ELEGLGGFDY
M28-F07	33	RASQGISSWLA	ATSGLQS	QQAKSFPLT	DYTMY	SIVPSGGHTLYADSVKG	DHLSSWYGGFFDY
M29-C07	5,2	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTRYT	GYDMM	VISSSGGNTAYADSVKG	ESSGLYYFDY

M29-D10	23,6	RASQSITIYLN	GASNLHS	QQSYDTPLT	WYPMY	SIGSSGGPTPYADSVKG	WADYGGSLDY
M29-E02	2	SGSSSNIGNNAVS	YDDLLPS	AAWDDSLNGFV	RYPMM	VIYPSGGDTFYADSVKG	GDDYLWEAAVY
M29-G08	40,4	RASQNIGNDVA	HASTRAY	QQFYDWPAHT	YYHMW	GISPSGGFTFYADSVKG	DYYYDSSGYSPLGY
M29-G10	16,4	RASQSISIYLN	GASQLES	QQSYNVPYT	FYKMI	SISSSGGSTQYADSVKG	DRVDLGYLDY
M74-A07	8,6	RTSQNINTYLN	GVSSLHR	QQSYSSPWT	QYLMM	SIYPSGGYTSYADSVKG	VSTAVADNDY
M76-F02	6,4	RASQTIDNYLH	DASSLQS	QQSYDTPQYT	LYDMN	GISPSGGQTMYADSVKG	QPMISAFDI
M76-G02	10,3	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPPWT	LYAMW	YISSSGGFTSYADSVKG	YRVGVAATDY
M76-	11,8	RASQSISTYLN	AASSLQ	QQSYSTPH	GYIM	WIYPSGGWTEYA	DAPGVGAIDY

G06			S	T	H	DSVKG	
M76-H02	13,4	RASQDISVYLN	GGASLQS	QQSYSLPFT	MYWMQ	YIYPSGGPTKYADSVKG	PSGSYGDAFDI
M77-C07	16,1	RASQNISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPRT	LYIMG	GIYPSGGFTMYADSVKG	ESSGVAAPDY
M77-H04	7,6	RSSQSLLHSRGYNYLD	LGSNRAS	MQALQRRT	YYTMI	GIRSSGGGTRYADSVKG	DGSRYSYGSIYYYYGMDA

Abbreviazioni usate: "T/B" è il segnale in ELISA che si ottiene usando il "bersaglio" (callicreina plasmatica biotinilata) diviso per il segnale in ELISA del "rumore di fondo (streptavidina); entrambi i quali sono stati rivestiti su piastre per microtitolazione, "nd" è non determinato. Il simbolo "q" si riferisce al codone di stop sopprimibile con ambra (TAG) che è tradotto in glutammina (Q) per ceppi di E. coli come le cellule TG1 che sono state usate per esprimere i frammenti Fab.



Le sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e di catena pesante (HC) di inibitori leganti di pKal sono mostrate di seguito.

```
M6-A06                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDSV TISCRASQSI SMYLNWYQHK PGKAPKLLIY GTSSLQSGVP  60
SRFSGSGPGG TDFTLTISSL QPEDFATYYC QQSYSAPWTF GQGTKVEIK             109

M6-A06                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYQMTWVRQA PGKGLEWVSG IWPSGGFTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVS TAVADNDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M6-A08                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQRI SFYLNWFQQK PGKAPNLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PKDFGTYYCQ QTFSTPNTFG QGTKLEIK              108

M6-A08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYPMQWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGMTEY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDD YGGKGGAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                               138

M6-D03                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTLWTFG QGTKVEIK              108

M6-D03                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYFMGWVRQA PGKGLEWVSV IGSSGGWTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVS TAVADNDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M6-D08                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYqQK PGKAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDSATYYCQ QSYTRWTFGQ GTKVEIK               107

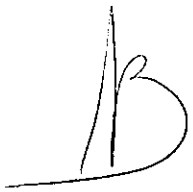
M6-D08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYHMVWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGWTNY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCAREM ATIAGQFDPW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M6-G05                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI STYLNWYQLK PGKAPKLLIY NAFSMERGVP  60
STISGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYTTPTTFG QGTKVEIK              108

M6-G05                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYRMVWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGMTAY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDA VGIGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M8-C04                LC
QSALTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGDK YTSWHQQKPG QSPVLVIYQD SKRPSGIPER  60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSSTVFGGGT RLTVL                 105

M8-C04                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYPMQWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGLTSY  60
```



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARLF YGSGSVGFEY WGQGTLVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                               138

M8-D05                 LC
QDIQMTQSPS FVSASVGDRV TITCRASQDI SSWLVWYQQK PGKGPKLLIY DASNLQSGVP  60
SRFSGGGSGT HFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QADGFPLTFG GGTKVEMK              108

M8-D05                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYNMNWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGFTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDL DLGILDYWGQ GTLVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                  135

M8-E06                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTLMYTF GQGTKLEIK             109

M8-E06                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYFMTWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGMTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDS YSSSWFDIWG QGTMVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M8-G09                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDTV TITCRASQGV SYYLAWFQQK PGKAPKSLIY GASSLQSGVP  60
SKFSGSGSGT VFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYPPTFG QGTRLDIK              108

M8-G09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYEMLWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGYTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED MAVYYCARSF SGFGEIDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M8-H04                 LC
QDIQMTQSPS SLSASIGDRV TITCRASQYI STYLNWYEQK PGKAPKLLIY GTSSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT EFSLTISSLQ PEDFATYYCQ QSFTTPFTFG QGTKLEIK              108

M8-H04                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYWMGWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGWTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCARDD EIAAGGAFDI WGQGAMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                               138

M9-A03                 LC
QDIQMTQSPS SLSASLGDRV TITCRASQNI DIYLNWYQQT PGKAPKLLIY GAYNLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFGTYYCQ QSYGTPVFGQ GTKLEIK               107

M9-A03                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYFMMWVRQA PGKGLEWVSS IYSSGGYTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREV AGTYAFDIWG QGTMVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M9-A08                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TVTCRASQRI STYLNWYQQK PGKAPKLLIS GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QSYNTPRTFG QGTKVEIR              108

M9-A08                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYEMWWVRQA PGKGLEWVSY IGSSGGSTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTGGN SSSFDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137
```



```
M9-C08                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SIYVNWYQQK PGKAPNLLIF AASSLQRGVP  60
SRFSGSGSGA DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSFSTPLTFG GGTKVEIK              108

M9-C08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYGMVWVRQA PGKGLEWVSY IVPSGGLTYY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVD YTGDGLGYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M9-C10                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQGI SSYLNWYQQK PGNAPNLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ ESYSTLFTFG PGTTVEIK              108

M9-C10                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYPMQWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGMTFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTREV GAAGFAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M9-D08                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TLTCRASRTI SFYLNWYQQK AGKAPELLIY GGSSLHSGVP  60
SRFSGSGSGT DFSLTISNLQ PEDIAVYYCQ QSFSSPWTFG QGTKVEIK              108

M9-D08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYKMMWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGWTNY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRGS PWGDDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M9-E04                LC
QDIQMIQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SGYLNWYQQR SGKAPKLLIF AASNLQTGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTINNLQ PEDFATYYCQ QSHTPPKTFG PGTKVDIK              108

M9-E04                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS EYDMMWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGMTYY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDQ VAAAAIDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

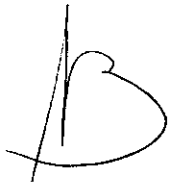
M9-F08                LC
QDIQMTqSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPYTF GQGTKLEIK              109

M9-F08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYAMTWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGFTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCARAS GSYLDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M9-F09                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SKFSGSGSGT DYTLTISSLQ PEDFATYYCQ QTYTTPWTFG QGTKVEIK              108

M9-F09                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMGWVRQA PGKGLEWVSR ISSSGGMTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDD WNVGMDVWGQ GTTVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                  135

M9-F10                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI NTYLNWYQQK PGKAPKVLIH AASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPYTFG QGTKLEVR              108
```



M9-F10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYDMEWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGSTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARQG LLTAFDIWGQ GTMVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS 135

M9-G08 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPITFG GGTKVEIK 108

M9-G08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYTMLWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGFTMY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVD TAMAMIDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS 136

M9-H02 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV IITCRASRSI ATYLNWYQQK PGKAPNLLIF GASTLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISDLQ PEDFATYYCQ QSFSDPYTFG QGTNLEMK 108

M9-H02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYMMIWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGVTMY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGT VGASDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS 137

M9-H03 LC
QYELTQAPSV SVAPGQTASI TCSGDKLGNR YTSWYQQKPG QSPVLVIFQD NKRPSGIPER 60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAL DSNTYVFGTG TKVTVL 106

M9-H03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYSMGWVRQA PGKGLEWVSY IVPSGGYTMY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP GVSYYYYGMD VWGQGTTVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M9-H04 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPTFG QGTRLEIK 108

M9-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYTMWWVRQA PGKGLEWVSS IWPSGGSTFY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARTY DSSAGEVDYW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS 137

M10-A03 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQRI SFYLNWFQQK PGKAPNLLIY GASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PKDFGTYYCQ QTFSTPNTFG QGTKLEIK 108

M10-A03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYPMQWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGMTEY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDD YGGKGGAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS 138

M10-A12 LC
QDIQMTQSPL SLSAFVGDRV TITCRASRDI SVYLNWYQLK SGKAPKLLIY GASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTITSLQ PEDFATYYCQ QSYSIPFTFG GGTKVETK 108

M10-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYLMHWVRQA PGKGLEWVSS IYSSGGFTTY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDT DYGMDVWGQG TTVTVSSAST 120
KGPSVFPLAP SSKS                                                   134

M10-B09                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDGV TITCRASQSI STYLNWYQQR PGKAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ REDFATYYCQ QSFSTPWTFG QGTRVEIK              108

M10-B09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYEMSWVRQA PGKGLEWVSR IWPSGGVTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LqMNSLRAED TAVYYCTRTS ITTVGMDVWG QGTTVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M10-C11                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SIYLNWYQQK PEKAPKLLIF AASTLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISNLQ PEDFATYYCQ QSHSIPPTFG LGTKVEVK              108

M10-C11                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS MYPMMWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGMTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED MAVYYCARVA GSSDAFDIWG QGTMVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M10-D11                 LC
QDIQMTQSPL SLPVTPGEPA SISCRSSQSL LHSNGYNYLD WYLQKPGQSP QLLIYLGSNR  60
ASGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCMQALQT PLTFGPGTKV HIK        113

M10-D11                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYPMNWVRQA PGKGLEWVSR ISSSGGNTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCALGY LGYWGQGTLV TVSSASTKGP 120
SVFPLAPSSK S                                                      131

M10-E06                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI STYLNWYQQK PGKAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFTIYYCQ QSYSDPYTFG QGTKLDIK              108

M10-E06                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYRMFWVRQA PGKGLEWVSS IWSSGGPTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREY PSTYYFDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M10-F09                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQTI DDDLIWYQQK PGRAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTITSLQ PEDFATYYCQ QSYNIPRTFG QGTKLESK              108

M10-F09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYDMMWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGFTRY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCAKDI YYYNWGPSHY FDSWGQGTLV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S                                           141

M10-G09                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDSV TITCRASQSI SGYINWYQQK AGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT HFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QYVSYPFTFG PGTKVDIK              108

M10-G09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYGMQWVRQA PGKGLEWVSS IRSSGGATRY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDG YYDSSGYPDY WGQGTLVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                               138
```



```
M11-A10                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV AITCRASQSI DTYLNWYQQK PGKAPKLLIY DASNLEIGVP  60
SRFSGSGSGT DFTFIINSLQ PEDVATYYCQ HYLYAPYSFG QGTKLEIK              108

M11-A10                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMMWVRQA PGKGLEWVSG IGSSGGFTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKGS YSDYGVFESW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                              137

M11-E01                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPTFG QGTKVEIK              108

M11-E01                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYEMYWVRQA PGKGLEWVSG IGSSGGMTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCAREQ PGIAALQFWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                               136

M11-E04                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SIYLTWYQHR PGKAPNLLIY GAATLQTGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTIRGLQ PEDFATYYCQ QTFSLPRTFG QGTKLEIK              108

M11-E04                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS MYHMNWVRQA PGKGLEWVSG IVSSGGVTFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIT TVTTGGAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                             138

M11-E05                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDTV TITCRTSQTI NNYLNWYQQR PGEAPKVLIY ATHTLESGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTIGSLQ PEDFATYYCQ QSFAFPYTFG QGTKVEIT              108

M11-E05                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYTMGWVRQA PGKGLEWVSW IYFGGLTTYA  60
DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLGG PLDAFDIWGQ GTMVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                135

M11-E06                 LC
QDIQMTQSPS SLSASIGDRV TISCRASRGI GTYLNWYQQH AGKAPKLLIR AASSLETGVP  60
PRFSGSGSGT DFTLTISSLQ SDDFATYYCQ ESFTNVYNFG QGTKLEIK              108

M11-E06                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYAMHWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGFTLY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCARGG WLAGGELLNW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                              137

M11-G09                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRTSQGI NHYLNWYQQK PGKAPKILVF AASELQTGVP  60
SRFSGTGSGT SYTLTITSLQ PEDVATYYCQ QTYTSPYTFG QGTKLEVK              108

M11-G09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYNMTWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGGTHY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDT GFWSADAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                             138

M11-G12                 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV SITCRASQTI SVYVNWYQHK SGQAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYFCQ QSYSIPFTFG GGTDVQIR              108
```

M11-G12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYPMNWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGFTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREE QQGGFDYWGQ GTLVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS 135

M12-A08 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SRYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASTLETGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTITTLQ PEDFVIYYCQ QSYSTPYTFG QGTKLEIK 108

M12-A08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYYMGWVRQA PGKGLEWVSW IVSSGGLTLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCARTT VTTGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS 137

M12-B04 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQGI RNDLGWYQHK PGKAPKLLIY AASILQSGVP 60
SRFSGTASGT DFTLTISSLQ PEDFATYFCL QDYEYPLTFG GGTKLDIK 108

M12-B04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYSMYWVRQA PGKGLEWVSR IRPSGGGTVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP LYSSGDVWGQ GTTVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS 135

M12-C09 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI GIYLNWYHQK PGKAPNLLIY GASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PGDFATYYCQ HSYSTPFTFG GGTKVEIK 108

M12-C09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMVWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGFTLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASMN LGGGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS 137

M12-C10 LC
QSALTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDKLGEK YVSWYQQKPG QSPVVVIYQD NKRPSGIPER 60
FSGSNSGNTA TLTISGTQAV DEADYYCQAW DSYTVVFGGG SKLTVLGQPK 110

M12-C10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYEMHWVRQA PGKGLEWVSG ISPSGGKTQY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDL KWGGRGSPDW YFDLWGRGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M12-D10 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPTFG GGTKVEIK 108

M12-D10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYPMDWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGWTNY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATDT SGSYLGFDYW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS 137

M12-E06 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV SITCRASQSI STYLNWYQHK PGKAPTLLIY GAFSLQSGVP 60
SRFSGSGSGT DFALTISSLQ PEDFATYYCQ QSHSTPPTFG QGTRVEIK 108

M12-E06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYKMLWVRQA PGKGLEWVSG IGPSGGLTAY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAP WFGELGMDVW GQGTTVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M27-A10                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SAYLNWYQQK PGKAPQLLMY GVGSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYFCQ QGYTTPVTFG GGTKVEIK              108

M27-A10                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYRMDWVRQA PGKGLEWVSS IWPSGGLTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGW APGGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M27-B01                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPYTFG QGTKLEIK              108

M27-B01                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYTMWWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGITFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSA DTAMGGAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                              138

M27-B12                LC
QYELTQPPAV SVSPGQTATI TCSGDKLGDE YAAWYQQKPG QSPVLVIYQD RKRPSGIPER  60
FSGSNFGNTA TLTITGTQVM DEADYYCQAW GKRNVVFGGG TKLTVL               106

M27-B12                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYQMMWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGITEY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR SSGWYYYGMD VWGQGTTVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                             139

M27-E03                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPRTFG QGTKVEIK              108

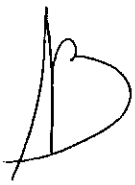
M27-E03                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYMMHWVRQA PGKGLEWVSG IYPSGGWTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCARLV AGLDAFDIWG QGTMVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M27-F04                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPTFG QGTKVEIK              108

M27-F04                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYPMTWVRQA PGKGLEWVSS IGPSGGQTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTTEY GDYGGGFDPW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M27-F11                LC
QDIQMTQSPS FLSASVGDRV TITCRASQGI SSYLAWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYNILRTFG PGTKVDLK              108

M27-F11                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYHMMWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGATMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCARDG YHYGDYTYFQ HWGQGTLVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                             139
```



```
M27-G01                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI STYLNWYQQK PGKAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFTIYYCQ QSYSDPYTFG QGTKLDIK              108

M27-G01                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYRMFWVRQA PGKGLEWVSS IWSSGGPTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREY PSTYYFDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M27-G04                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQRI SYYLTWYQQK PGKVPKLLIY AASSLESGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISNLQ PEDFATYYCQ QAFSTPFTFG GGTKVEIK              108

M27-G04                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYYMVWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGQTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREA ISSSSFDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M27-G09                 LC
QDIQMTQSPS SVSASVGDRI TITCRTRQSI SNYLNWYQQK PGEPPKLLIF AASSLQSGVP  60
SRFSGSGTGT EFTLTISSLQ PEDLAIYYCQ QSYDIPFTFG QGTKLEIK              108

M27-G09                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS EYDMAWVRQA PGKGLEWVSY IVSSGGFTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTTWA GWIAAADYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M27-H10                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SNYLNWYQQK PGKAPKFLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLSISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPQTFG QGTKVEMK              108

M27-H10                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYQMAWVRQA PGKGLEWVSV IYSSGGYTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARHN WNDGAFDIWG QGTMVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M28-A01                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTLTFGG GTKVEIK               107

M28-A01                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYAMHWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGYTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDL SNGDDVFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M28-C03                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI NFYLNWYQQK PGKAPKLLIY VASSLESGVP  60
SRFSGSASGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCL QSYSAPYTFG QGTKVEIT              108

M28-C03                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYQMGWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGMTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRGS PWGDDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M28-D02                 LC
QDIqMTQSPS SLSASEGDMV TITCRTSRRI GTYLNWYQQK PGKAPKLLIY GASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTVSSLQ PEDVGTYYCQ QSFSSPWTFG PGTKVEIK              108
```



```
M28-D02                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYPMQWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGGTDY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCATSS GWLGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M28-D12                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI ATYLNWYQQK PGRAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFVGGGSGS GTHFTLTISS LQPEDFATYY CQQSYSTRET FGQGTKVEIK             110

M28-D12                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYTMHWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGPTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TATYYCARDG SGSYLGFDYW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                               137

M28-E01                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SKFSGSGSGT DYTLTISSLQ PEDFATYYCQ QTYTTPWTFG QGTKVEIK               108

M28-E01                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMGWVRQA PGKGLEWVSR ISSSGGMTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDD WNVGMDVWGQ GTTVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                 135

M28-E11                 LC
QDIQMTQSPS SVSASVGDRV TINCRASQDI SNWLAWYQQK PGKAPNLLIY AASSLQTGAP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFGTYVCQ QSYSLPWTFG LGTKVEVR               108

M28-E11                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYDMTWVRQA PGKGLEWVSG ISSSGGVTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARTY YYDSSGYADA FDIWGQGTMV 120
TVSSASTKGP SVFPLAPSSK S                                          141

M28-F01                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI NTYLNWYQQK PGKAPKVLIH AASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPTFG QGTKVEIK               108

M28-F01                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYLMHWVRQA PGKGLEWVSG ISPSGGYTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARPG GLDAFDIWGQ GTMVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                 135

M28-F05                 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPLTFG GGTKVEIK               108

M28-F05                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYIMWWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGYTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCAREL EGLGGFDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                136

M28-F07                 LC
QDIQMTQSPS SVSASVGDRV TITCRASQGI SSWLAWYQQK PGKAPKLLIY ATSGLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QAKSFPLTFG GGTRVEIK               108

M28-F07                 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYTMYWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGHTLY  60
```



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDH LSSWYGGFFD YWGQGTLVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M29-C07                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTRYTFG QGTKLEIK              108

M29-C07                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYDMMWVRQA PGKGLEWVSV ISSSGGNTAY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARES SGLYYFDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M29-D10                LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDTV SITCRASQSI TIYLNWYQHK PGKAPNLLIY GASNLHSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYDTPLTFG GGTKVEIK              108

M29-D10                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYPMYWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGPTPY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWA DYGGSLDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M29-E02                LC
QSVLTQPPSV SEAPRQRVTI SCSGSSSNIG NNAVSWYQQL PGKAPKLLIY YDDLLPSGVS  60
DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDDSLNGFV FGTGTKVTVL            110

M29-E02                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYPMMWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGDTFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD DYLWEAAVYW GQGTLVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M29-G08                LC
QDIQMTQSPA TLSASPGETV TLSCRASQNI GNDVAWYRQR PGQAPRLLIH HASTRAYGIP  60
ARLRGSGSAT EFTLTITSLE PEDFAIYYCQ QFYDWPAHTF ALGTRLEIKR            110

M29-G08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYHMWWVRQA PGKGLEWVSG ISPSGGFTFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDY YYDSSGYSPL GYWGQGTLVT 120
VSSASTKGPS VFPLAPSSKS                                             140

M29-G10                LC
QDIQMTQSPS SLSSSVGDSA TITCRASQSI SIYLNWYQQK PGKAPKILIY GASQLESGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTVSGLQ PEDFATYWCQ QSYNVPYTFG QGTKLEIK              108

M29-G10                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS FYKMIWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGSTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR VDLGYLDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M74-A07                LC
QDIQMTQSPS SLSASVRDRV TITCRTSQNI NTYLNWYYQA PGRAPKLLIF GVSSLHRGVS  60
SRFSGSGDGT EFTLTISSLQ PEDIGTYFCQ QSYSSPWTFG QGTKVEIK              108

M74-A07                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYLMMWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGYTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVS TAVADNDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136
```



```
M76-F02                  LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQTI DNYLHWYQQK PGKAPKVLIH DASSLQSGVP  60
PRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYDTPQYTF GQGTKLEIK             109

M76-F02                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYDMNWVRQA PGKGLEWVSG ISPSGGQTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARQP MISAFDIWGQ GTMVTVSSAS 120
TKGPSVFPLA PSSKS                                                  135

M76-G02                  LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQSI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPPWTF GQGTKVEIK             109

M76-G02                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYAMWWVRQA PGKGLEWVSY ISSSGGFTSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARYR VGVAATDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M76-G06                  LC
QDIQMTQSPS SLSASVRDRV TITCRASQSI STYLNWYQQK PGEAPKLLVF AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLSISSLQ PEDFATYYCQ QSYSTPHTFG QGAKVEIK              108

M76-G06                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYIMHWVRQA PGKGLEWVSW IYPSGGWTEY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDA PGVGAIDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M76-H02                  LC
QDIQMTQSPS SLSASEGDRV TITCRASQDI SVYLNWYQMK SGKAPKLLIY GGASLQSGVP  60
ARFSGSGYGT DFTLTITDLR PEDFATYYCQ QSYSLPFTFG GGTKVEIK              108

M76-H02                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS MYWMQWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGPTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARPS GSYGDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                137

M77-C07                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQNI SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYSCQ QSYSTPRTFG QGTKVEIK              108

M77-C07                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYIMGWVRQA PGKGLEWVSG IYPSGGFTMY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARES SGVAAPDYWG QGTLVTVSSA 120
STKGPSVFPL APSSKS                                                 136

M77-H04                  LC
QDIQMTQSPL SLPVTPGEPA SISCRSSQSL LHSRGYNYLD WYLQKPGQSP QLLIYLGSNR  60
ASGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCMQALQR RTFGQGTKLE IK         112

M77-H04                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYTMIWVRQA PGKGLEWVSG IRSSGGGTRY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDG SRYSYGSIYY YYGMDAWGQG 120
TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKS                                        144
```

ESEMPIO 2: Anticorpi inibitori capostipite

Gli anticorpi sono stati selezionati come inibitori capostipite di callicreina plasmatica in base alla costante di inibizione apparente ($K_{i,app}$), specificità rispetto alla mancanza di inibizione di altre serina

proteasi, inibizione della generazione di bradichinina, e mancanza di legame a precallicreina plasmatica (**Tabella 3**). La callicreina plasmatica circola nel plasma come zimogeno inattivo (precallicreina) a una concentrazione di circa 500 nM. Gli anticorpi che legavano la precallicreina possono essere resi inaccessibili verso l'inibizione della callicreina plasmatica attiva e potrebbero aumentare sostanzialmente la dose richiesta *in vivo* per l'efficacia. Pertanto, è stato usato un saggio di risonanza plasmonica di superficie (SPR) per identificare gli anticorpi che non legano la precallicreina (dati non mostrati). Nello specifico IgG umane (X81-B01, M162-A04 (R84-H05); M160-G12 (R84-D02); e M142-H08) sono state catturate su un chip CM5 usando una superficie anti-Fc umano e 100 nM di callicreina plasmatica o 100 nM o 500 nM di precallicreina. La precallicreina è stata trattata con aprotinina-sefarosio per rimuovere la callicreina plasmatica attiva. La precallicreina usata per X81-B01era stata sottoposta a scambio di tampone nell'esatta preparazione di tampone di corsa per SPR (salina tamponata con HEPES) per evitare lo spostamento dell'indice di rifrazione che si era osservato con tre altri anticorpi che erano stati testati: M162-A04 (R84-H05); M160-G12 (R84-D02); e M142-H08.

Tra gli anticorpi elencati in **Tabella 3**, solamente M142-H08 inibisce la callicreina plasmatica umana con una $K_{i,app}$ subnanomolare. Tuttavia, quando M142-H08 era prodotto come IgG, è stato trovato essere clivato nella CDR3 della catena pesante. Di conseguenza abbiamo deciso di intraprendere due approcci per

migliorare l'affinità: 1) maturazione dell'affinità di M162-A04 e M160-G12 usando una nuova forma di shuffling delle catene leggere detta ROLIC (Rapid Optimization of Light Chains) (si veda, ad esempio, WO 2009/102927 e U.S. 2009-0215119); e 2) ottimizzazione della sequenza di M142-H08 al fine di impedire il clivaggio dell'IgG che si verifica mantenendo le proprietà di legame e dell'inibitore di M142-H08.

Tabella 3. Classificazione degli anticorpi inibitori di pKal prima della maturazione dell'affinità o ottimizzazione della sequenza

Criteri	**M162-A04**	**M160-G12**	**M142-H08[a]**
$K_{i,app}$ su pKal umana	2 nM (come IgG)	5,6 nM (come IgG)	0,6 nM (come Fab)
$K_{i,app}$ su pKal di roditore	2 nM (topo e ratto)	<1 nM (topo)	~1 nM (topo e ratto)
Lega la precallicreina?	No	No	No
Inibitore specifico rispetto a fXIa, plasmina, e tripsina	Sì	Sì	Sì
Inibisce la generazione di bradichinina	Sì	Sì	Sì
[a]Quando M142-H08 è stato prodotto come IgG è stato determinato essere clivato nella CDR3 della sua catena pesante (GGLLLWFR-ELKSNYFDY).			

ESEMPIO 3: Ottimizzazione della sequenza di M142-H08

Tra gli anticorpi elencati in **Tabella 3**, solamente M142-H08 inibisce la pKal con una *Ki,app* subnanomolare. Tuttavia, quando M142-H08 era prodotto come IgG, è stato trovato essere clivato nella CDR3 della catena pesante. È stato trovato, mediante spettrometria di massa, che M142-H08 veniva clivato dopo l'arginina nella sequenza "WFR" della sequenza di HC-CDR3 (GGLLLWFRELKSNYFDY). Questo clivaggio suggerisce che una proteasi delle cellule usate ber esprimere l'anticorpo (sia cellule CHO, sia 293T umane di rene) stia clivando per via enzimatica l'anticorpo su un singolo sito specifico. Abbiamo mutato la sequenza di HC-CDR3 di M142-H08 al fine di identificare le sostituzioni amminoacidiche che impediscono il clivaggio della IgG che avviene mantenendo le proprietà di legame e inibitore di M142-H08. Esperienza simile con anticorpi "tagliati" analogamente ci suggeriva che focalizzarsi semplicemente sulla posizione presunta P1 (sub-sito di proteasi 1, si veda la **Tabella 4**) può non essere sufficiente per identificare gli anticorpi che mantengono una potente inibizione dell'enzima bersaglio senza essere tagliati da una proteasi della cellula ospite. Pertanto, abbiamo creato una piccola libreria di singole mutazioni puntiformi nella regione attorno al sito di clivaggio al fine di identificare le varianti di M142-H08 che non vengono tagliate ma sono tuttavia potenti inibitori di pKal. Ci riferiamo a questa libreria come la libreria "CDR3 secondo disegno". La piccola libreria è stata costruita usando un primer per PCR che contiene il codone randomizzato NNK sul sito P3, P2, P1, o P1'. Questo produce una piccola libreria in cui

ciascuna della 4 posizioni può contenete qualsiasi tra i 20 amminoacidi (20 +20 + 20 + 20 = 80 membri). Usando PCR, questa libreria è stata clonata nella sequenza di Fab M142-H08 Fab nel vettore pMid21, che è un vettore standard fagemidico.

Tabella 4. Sequenze dei primer

Nome del primer	Sequenza	N
	P3 P2 P1 P1' P2'	
	G G L L L W F R E L K S N Y	
559A.P1.top	GGC GGT CTA TTA CTA TGG TTC **NNK** GAG CTG AAG TCT AAC TAC	20
559A.P2.top	GGC GGT CTA TTA CTA TGG **NNK** AGG GAG CTG AAG TCT AAC TAC	20
559A.P3.top	GGC GGT CTA TTA CTA **NNK** TTC AGG GAG CTG AAG TCT AAC TAC	20
559A.P1p.top	GGC GGT CTA TTA CTA TGG TTC AGG **NNK** CTG AAG TCT AAC TAC	20

Tramite sequenziamento di DNA, abbiamo recuperato 61 dei possibili 80 anticorpi (**Tabella 5**). Questi anticorpi sono stati prodotti come frammenti Fab in piccola scala (~20 µg) e testati per inibizione nei confronti di pKal una in un saggio di clivaggio di proteasi in vitro usando Pro-Phe-Arg-amminometilcumarina come substrato peptidico sintetico. I Fab che sono stati trovati essere inibitori di pKal umana sono stati subclonati nel nostro pBRH1 f (un vettore per espressione transiente di IgG in cellule 293T) per conversione negli anticorpi IgG1 umani a lunghezza intera. Cinque anticorpi sono stati quindi espressi in cellule 293T e purificati mediante cromatografia con sefarosio proteina A. Gli anticorpi sono stati analizzati mediante SDS-PAGE per determinare quali tra i mutanti inibitori non sono clivati dalla/e proteasi della cellula ospite (dati non mostrati). Gli anticorpi clivati (559A-X67-G05, 559A-X67-H01, 559A-X67-G09) avevano una banda in più che migrava al livello del marcatore dei pesi molecolari tra 38 e 49 kDa. Questa banda è assente negli anticorpi 559A-X67-H04 e 559A-X67-D03, il che indica che questi anticorpi sono intatti.

I valori di $K_{i,app}$ sono stati determinati mediante cinetica enzimatica allo stato stazionario per quelli che la SDS-PAGE mostrava che non venivano clivati (**Tabella 5**). È interessante che la posizione P2 fosse l'unica posizione dove sostituzioni amminoacidiche producevano inibitori intatti di pKal. Tra le 14 mutazioni differenti che sono state recuperate nella posizione P3 (Tabella 5), solamente un mutante (da W

a L) è stato trovato essere un inibitore di pKal come Fab, ma è stato mostrato successivamente che veniva tagliato come IgG. Nessuna delle 16 diverse mutazioni nella posizione P1 (Tabella 5) è stata trovata essere inibitore di pKal. Otto tra le 15 diverse mutazioni nella posizione P1' sono state trovate essere inibitori di pKal come Fab ma erano tutte tagliate come IgG. Di conseguenza, solamente le mutazioni nella posizione P2 determinavano anticorpi inibitori che non venivano tagliati durante l'espressione. Tra le 16 mutazioni differenti che sono state recuperate nella posizione P2 (**Tabella 5**), otto mutanti sono stati trovati essere un inibitore di pKal come Fab, ma è stato mostrato successivamente che venivano tagliati come IgG. È stato trovato che quattro mutanti nella posizione P2 avevano valori di $K_{i,app}$ subnanomolari: X67-G04 (da F a A), X67-C03 (da F a M), X67-F01 (da F a Q) e X67-D03 (da F a N). L'anticorpo con la potenza più elevata è X67-D03 ($K_{i,app}$ = 0,1 nM). I due anticorpi mostrati in Tabella 6 non erano clivati quando espressi come IgG ed è stato trovato che inibivano pKal con una $K_{i,app}$ subnanomolare.

Gli allineamenti delle sequenze di DNA e amminoacidiche delle catene leggere delle versioni non rese germinali (X63-G06) e rese germinali con codoni ottimizzati (X81-B01) scoperte usando maturazione di affinità ROLIC sono mostrate rispettivamente nelle **Figure 4** e **5**. Gli allineamenti delle sequenze di DNA e amminoacidiche delle catene pesanti delle versioni non rese germinali (X63-G06) e rese germinali con codoni ottimizzati (X81-B01) scoperte usando

maturazione di affinità ROLIC sono mostrate rispettivamente nelle **Figure 6** e **7**.

Tabella 5. Sequenze di HV-CDR3 ottenute dalla libreria "CDR3 secondo disegno"*

Sito della mutazione	**ID dell'anticorpo**	**HV-CDR3**	**Inibisce come Fab?**	**Intatto come una IgG?**	**Ki,app come una IgG (nM)**
Progenitrice	X69-C09	GGLLL**WFRE**LKSNYFDY	Si	No	0,2
P3	X68-E07	GGLLL**A**FRELKSNYFDY	No	n/a	n/a
P3	X68-E12	GGLLL**C**FRELKSNYFDY	No	n/a	n/a
P3	X68-A03	GGLLL**D**FRELKSNYFDY	No	n/a	n/a
P3	X68-E03	GGLLL**E**FRELKSNYFDY	No	n/a	n/a
P3	X68-A12	GGLLL**G**FRELKSNYFDY	No	n/a	n/a
P3	X68-D11	GGLLL**K**FRELKSNY	No	n/a	n/a

		FDY			
P3	X68-E01	GGLLLLFRELKSNY FDY	Si	No	n/a
P3	X68-F05	GGLLLMFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-D10	GGLLLPFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-F10	GGLLLQFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-G01	GGLLLRFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-G05	GGLLLSFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-F12	GGLLLTFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P3	X68-H04	GGLLLVFRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P2	X67-G04	GGLLLWARELKSNY FDY	Si	Si	0,35
P2	X67-G01	GGLLLWCRELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P2	X67-E04	GGLLLWDRELKSNY FDY	Si	Si	1,3
P2	X67-H04	GGLLLWERELKSNY	Si	Si	3,6

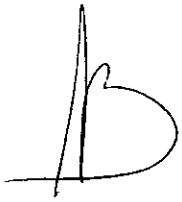
		FDY			
P2	X67-C09	GGLLLW**G**RELKSNY FDY	Sì	Sì	8,6
P2	X67-B04	GGLLLW**K**RELKSNY FDY	Sì	No	n/a
P2	X67-G09	GGLLLW**L**RELKSNY FDY	Sì	No	n/a
P2	X67-C03	GGLLLW**M**RELKSN YFDY	Sì	Sì	0,7
P2	X67-D03	GGLLLW**N**RELKSNY FDY	Sì	Sì	0,1
P2	X67-B05	GGLLLW**P**RELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P2	X67-F01	GGLLLW**Q**RELKSNY FDY	Sì	Sì	0,9
P2	X67-G05	GGLLLW**R**RELKSNY FDY	Sì	No	n/a
P2	X67-B03	GGLLLW**S**RELKSNY FDY	Sì	Sì	2,1
P2	X67-F10	GGLLLW**T**RELKSNY FDY	Sì	Sì	1,3
P2	X67-H01	GGLLLW**W**RELKSN YFDY	Sì	No	n/a
P2	X67-F08	GGLLLW**Y**RELKSNY	Sì	No	n/a

		FDY			
P1	X66-E09	GGLLLWF**A**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-B05	GGLLLWF**C**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-D03	GGLLLWF**E**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-H04	GGLLLWF**F**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-H02	GGLLLWF**G**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-C11	GGLLLWF**H**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-A07	GGLLLWF**K**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-C03	GGLLLWF**L**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-G05	GGLLLWF**M**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-F10	GGLLLWF**P**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-E04	GGLLLWF**Q**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-F01	GGLLLWF**S**ELKSNY	No	n/a	n/a

		FDY			
P1	X66-H11	GGLLLWF**T**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-C02	GGLLLWF**V**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1	X66-F09	GGLLLWF**W**ELKSN YFDY	No	n/a	n/a
P1	X66-G08	GGLLLWF**Y**ELKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-D08	GGLLLWFR**A**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-B02	GGLLLWFR**C**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-D09	GGLLLWFR**G**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-D02	GGLLLWFR**H**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-A12	GGLLLWFR**K**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-F05	GGLLLWFR**L**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-B08	GGLLLWFR**N**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-A10	GGLLLWFR**P**LKSNY	No	n/a	n/a

		FDY			
P1'	X69-A09	GGLLLWFR**Q**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-E05	GGLLLWFR**R**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
P1'	X69-F09	GGLLLWFR**S**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-F01	GGLLLWFR**T**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-C12	GGLLLWFR**V**LKSNY FDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-E01	GGLLLWFR**W**LKSN YFDY	Sì	No	n/a
P1'	X69-H10	GGLLLWFR**Y**LKSNY FDY	No	n/a	n/a
* Tutti questi anticorpi sono mutazioni puntiformi della sequenza di M142-H08.					

Le sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e di catena pesante (HC) di anticorpi per pKal con CDR3 di HC disegnate sono mostrate di seguito.



X68-E07 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-E07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLAFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-E12 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

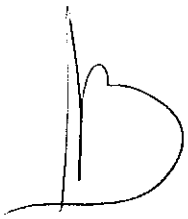
X68-E12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLCFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-A03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-A03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLDFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-E03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-E03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLEFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-A12 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X68-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLGFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-D11 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X68-D11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLKFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-E01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X68-E01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLLFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-F05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

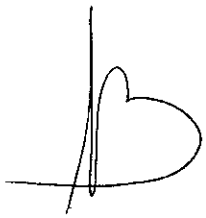
X68-F05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLMFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-D10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X68-D10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLPFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X68-F10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X68-F10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLQFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143
```



X68-G01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-G01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLRFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-G05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-G05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNILY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLSFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-F12 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-F12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLTFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X68-H04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X68-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLVFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-G04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-G04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWARELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-G01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-G01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWCRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-E04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-E04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWDRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-H04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWERELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-E09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-E09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFAELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-B05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-B05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFCELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-D03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

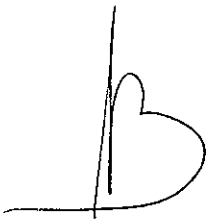
X66-D03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFEELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-H04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFFELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-H02 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-H02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMHSLRAED TAVYYCARGG LLLWFGELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-C11 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-C11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFHELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-A07 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-A07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFKELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-C03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-C03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFLELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-G05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-G05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFMELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-F10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-F10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFPELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-E04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-E04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFQELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143
```

X69-D08 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-D08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRALKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-B02 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-B02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRCLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-C09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-C09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-D09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-D09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRGLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-D02 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-D02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRHLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-A12 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRKLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-F05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-F05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRLLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-B08 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-B08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRNLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-A10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-A10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRPLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-A09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-A09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRQLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-E05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

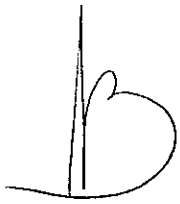
X69-E05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRRLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-F09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-F09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRSLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X69-F01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X69-F01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRTLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X69-C12 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X69-C12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRVLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X69-E01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X69-E01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRWLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X69-H10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X69-H10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFRYLKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-F01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

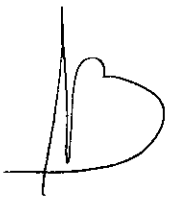
X66-F01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFSELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-H11 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-H11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFTELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X66-C02 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X66-C02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFVELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143
```



X66-F09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-F09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFWELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X66-G08 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X66-G08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWFYELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-C09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-C09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWGRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-B04 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-B04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWKRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-G09 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-G09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWLRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-C03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-C03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWMRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-D03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-D03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWNRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-B05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-B05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWPRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-F01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-F01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWQRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-G05 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-G05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWRRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-B03 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-B03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWSRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-F10 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-F10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWTRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS 143

X67-H01 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP 60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR 108

X67-H01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY 60

```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWWRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143

X67-F08 LC
QDIQMTQSPS SLSAFVGDRV TITCRASQPI DNYLNWYHQK PGKAPKLLIY AASRLQSGVP  60
SRLSGSGFGT DFTLTISSLQ PEDFGNYYCQ QSYTVPYTFG GGTKVEIR              108

X67-F08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYSMIWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGRTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG LLLWYRELKS NYFDYWGQGT 120
LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKS                                          143
```

Tabella 6. Sequenze amminoacidiche di CDR di anticorpo inibitore ottimizzato di pKal basato su M142-H08

Nome iniziale	Ki,app (nM) dell'IgG	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3[a]
X67-D03	0,1	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWNRELKSNYFDY
X67-G04	0,35	RASQPIDNYLN	AASRLQS	QQSYTVPYT	AYSMI	YIRPSGGRTTYADSVKG	GGLLLWARELKSNYFDY

[a]La sostituzione da F a N (in grassetto) nella CDR3 di M142-H08 produce X67-D03, una IgG che non viene clivata durante l'espressione ed è un potente inibitore dell'umano. Analogamente, la sostituzione da

F ad A produce X67-G04, che anch'esso non viene clivato.

Tabella 7. Sequenze amminoacidiche di CDR di anticorpi inibitori di pKal con affinità maturate scoperti usando ROLIC

Nome iniziale	Ki, app (nM)	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3
X59-C07	6,1	RAGRSISTYVN	AASSLQS	QQSQSTPYT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
X60-D01	2,0	RASQIVSSRYLA	GAASRAT	QQTYSSPFT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
X63-G10	9,0	RASQSISNYLN	AASSLQS	QQSYTSPYT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
X64-F04	1,9	RASQIVSSNYLA	GASNRAT	QQSFNIPYT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY

X63-G06	0.4 (Fab)	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
X81-B01[a]	0.2 (IgG)	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
[a]X81-B01 è la versione con codoni ottimizzati e resa germinale di X63-G06 come IgG umana a lunghezza intera prodotta in cellule HEK 293T.							

Le sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e di catena pesante (HC) di anticorpi inibitori di pKal con affinità maturata scoperti usando ROLIC sono mostrate di seguito.

```
X59-C07 LC
QDIQMTQSPS SLSASVGDRV TVTCRAGRSI STYVNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSRSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QSQSTPYTFG QGTKLEVK             108

X59-C07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

X60-D01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRASQIV SSRYLAWYQQ RPGQAPRLLI YGAASRATGI  60
PDRFSGSGSG TDFTLTISSL QAEDFATYYC QQTYSSPFTF GQGTKMEIK             109

X60-D01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

X63-G06 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

X63-G06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

X63-G10 LC
QDIQMTQSPD SLSASVGDRV TITCRASQSI SNYLNWYQQK PGKAPKLLIY AASSLQSGVP  60
SRFSGSGSGT DFTLTISGLQ PEDFASYYCQ QSYTSPYTFV QGTKLEIKRT             110

X63-G10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

X64-F04 LC
QDIQMTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASQIV SSNYLAWYQQ KPGQAPRLLI YGASNRATGI  60
PDRFSGSGSG TEFTLTISSL QSEDFAIYYC QQSFNIPYTF GQGTRVDIK             109

X64-F04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142
```

X81-B01 è la versione IgG resa germinale prodotta in cellule HEK 293T del Fab X63-G06, come indicato sopra.

X101-A01 (detto anche DX-2922) è la versione IgG resa germinale prodotta in cellule CHO del Fab X63-G06

ESEMPIO 4: Maturazione dell'affinità

Oltre a ottimizzare la sequenza dell'anticorpo tagliato (M142-H08), abbiamo anche realizzato maturazione dell'affinità su due degli

anticorpi identificati mediante esposizione fagica (M162-A04 e M160-G12). Entrambi questi anticorpi inibiscono la pKal umana con potenza nanomolare a singola cifra, sembrano specifici per pKal e non legano la precallicreina (**Tabella 3**). Abbiamo eseguito inizialmente una nuova forma di shuffling delle catene leggere detta ROLIC (Rapid Optimization of Light Chains) on M162-A04 e M160-G12 (si veda, ad esempio, WO 2009/102927 e U.S. 2009-0215119). Dallo screening degli anticorpi scoperti mediante ROLIC abbiamo identificato un anticorpo con potenza subnanomolare (X63-G06) che condivideva la stessa catena pesante di M160-G12. Abbiamo quindi costruito librerie di maturazione dell'affinità con addizione di HV-CDR3 basate su sequenze di CDR3 in M162-A04 e X63-G06 (descritto di seguito).

Maturazione dell'affinità mediante ROLIC. Abbiamo usato ROLIC per maturare l'affinità dei due capostipiti dalla **Tabella** 3 che non venivano clivati (M162-A04 e M160-G12). Questo procedimento ha identificato un anticorpo che inibisce pKal con una $K_{i,app}$ subnanomolare (**Tabella 7**). X63-G06 inibisce pKal con una $K_{i,app}$ di circa 0,4 nM come frammento Fab. Quando questo anticorpo è stato convertito in una IgG che è resa germinale e con la sequenza ottimizzata per espressione in cellule CHO (X81-B01), è stato trovato inibire pKal con una $K_{i,app}$ di circa 0,2 nM.

ESEMPIO 5: Maturazione dell'affinità di CDR1/2 e CDR3 di catena pesante

Abbiamo usato due strategie aggiuntive di maturazione dell'affinità per identificare anticorpi altamente potenti in base a due diversi capostipiti di anticorpi inibitori parentali: M162-A04 e X63-G06. Un approccio è stato di generare librerie che sottoponevano a shuffling le CDR1/2 dell'HC di due diversi capostipiti di anticorpi inibitori parentali (M162-A04 e X63-G06) nei confronti di eterogeneità aggiuntiva di CDR1/2. Un altro approccio è stato di creare librerie con addizione di CDR3 di catena pesante basate su questi capostipiti.

Gli 82 anticorpi che sono stati scoperti in base a miglioramenti in M162-A04 dovuti alle modificazioni nella regione CDR1/2 e CDR3 sono mostrati in **Tabella 8.** Lo screening di inibizione con 10 nM di anticorpo (come frammenti Fab) ha rivelato che vi erano 33 anticorpi che inibivano l'attività di pKal di oltre il 90%. È stato mostrato che svariati anticorpi erano inibitori subnanomolari di pKal umana.

Gli 62 anticorpi che sono stati scoperti in base a miglioramenti in X63-G06 dovuti alle modificazioni nella regione CDR1/2 e CDR3 sono mostrati in **Tabella 9.** Lo screening di inibizione con 10 nM di anticorpo (come frammenti Fab) ha rivelato che vi erano 24 anticorpi che inibivano l'attività di pKal di oltre il 90%. È stato mostrato che svariati anticorpi erano inibitori subnanomolari di pKal umana.

Tabella 8. Sequenze degli anticorpi ottenuti da librerie di maturazione dell'affinità con addizione di CDR1/2 e CDR3 basate su M162-A04

ID dell'anticorpo	% di inibizione a 10 nM	Ki,app (nM) su pKal umana	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3
M202-A12	97,5	0,2	RASQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYIMM	GIYSSGGITVYADSVKG	QRTGVPRRDSFNI
M196-C06	97,2	0,1	RASQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	IYSMH	SIYPSRGMTWYADSVKG	RRTGIPRRDAFDI
M198-F09	96,9	0,2	RASQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	VYNMH	SIYPSGGMTYYADSVKG	RRTGIPRRDAFDI

M199-A08	96,4	0,06	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRIGVPRRDE FDI
M202-C01	96,3	0,1	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRWD DFDI
M198-A06	96,1	0,4	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYSMH	SIYSSGGPTKYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M200-D03	95,9	0,1	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRIGVPRRDS FDM
M202-H03	95,7	0,1	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRWD DFDI
M201-A07	95,7	0,1	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD EFDI
M197-A01	95,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYDMI	SIYPSGGNTSYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M202-D09	95,0	0,4	RASQSISS	KASTL	QQYNTY	HYIMM	GIYSSGGITVYADS	RRIGVPRRDS

			WLA	ES	WT		VKG	FDI
M197-A09	94,9	0,6	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	VYNM H	SIYPSGGMTTYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-G07	94,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYDMT	SIYPSGGQTIYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M200-A10	94,3	0,3	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD SFDI
M197-H10	94,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	SYNM H	SIVPSGGKTNYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M196-D12	94,1	0,2	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYSM R	VIYPSGGQTYYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-A08	93,7		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYSMQ	SIGSSGGKTLYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-B09	93,5		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	VYSMT	SIGSSGGSTTYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI

M198-E09	93,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYDMN	SIYPSGGRTRYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M202-B03	93,1	0,3	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD DFDI
M198-C10	93,0		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYMG MN	SIVPSGGWTQYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-E12	93,0		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	TYTMR	SIYPSGGKTQYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-F04	92,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYDMW	SIRPSGGITKYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-H11	92,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYNMI	SIYPSGGWTTYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-F01	92,6		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYHMY	SIGPSGGPTGYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-E11	92,5		RASQSISS	KASTL	QQYNTY	TYSMY	SIYPSGGLTWYAD	RRTGIPRRDA

			WLA	ES	WT		SVKG	FDI
M202-C09	92,3	0,3	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRIGVPRRDD FDI
M198-H08	92,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYDMY	SIGPSGGPTAYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-F08	91,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	VYSM W	SISSSGGMTEYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M202-E06	91,5		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRRGVPRRD DFDI
M195-D12	90,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYGMF	GIGPSGGPTKYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-F03	90,7		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYSMF	SIGPSGGVTHYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-E02	90,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYSMY	YIRPSGGNTKYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI

M198-A02	89,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYSMI	SIWSSGGATEYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M202-A01	88,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRIGVPRRDA FDI
M202-G03	88,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD SFEI
M195-B12	87,7		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	KYWM Y	YIRPSGGQTYYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-A07	86,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYQM H	WISPSGGITGYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-H02	85,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	PYNM Y	WIVPGGVTKYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M200-H07	85,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRN AFDN
M201-H06	84,6		RASQSISS	KASTL	QQYNTY	HYIMM	GIYSSGGITVYADS	RRTGVPRRD

			WLA	ES	WT		VKG	AFDI
M202-F06	84,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRWD AFDI
M195-C12	84,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	MYQM F	SISPGGGTQYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M202-H05	84,0		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD VFDI
M198-C05	83,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYKM Y	VIGPSGGATFYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M196-H03	83,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYVM W	SISPSGDTHYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M200-E11	83,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGVPRRD AFDN
M202-B04	81,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRSGVPRRD DFDI

M202-A04	81,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRKGIPRRDD FDI
M198-B12	80,7		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	KYSMA	GIYPSGGRTLYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-A09	77,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYFMS	SIRSSGGPTWYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-C06	76,5		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	QYFM H	YIYPSGGMTEYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-C09	75,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYTMY	SISPSGGWTYYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M195-B02	75,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	PYLM W	YIGPSGGPTHYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-F12	74,6		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYTMM	SIWSSGGQTKYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M201-H08	74,5		RASQSISS	KASTL	QQYNTY	HYIMM	GIYSSGGITVYADS	RRTGVPRRD

			WLA	ES	WT		VKG	ALDN
M202-C02	74,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRPGVPRRD AFDI
M198-C03	72,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	RYSM S	GISPSGGETSYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-A08	72,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	WYMM Q	RISPSGGTTYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M195-A02	71,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	QYMM M	GISSSGGHTDYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-G10	67,6		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	VYAM R	SIYPSGGKTWYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M195-G02	67,5		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	PYNM M	SIWPSGGTTDYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M196-D02	66,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	VYSM H	VIGPSGGITLYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI

MI99-A11	65,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRRGIPRRDA FDI
M200-F01	65,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRMGIPRRNA FDI
M198-D12	63,5	0,7	RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	LYVMY	YIVPSGGPTAYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M197-C12	56,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	PYDML	YIVSSGGLTKYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M198-G03	53,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	QYTM V	WIYSSRANYADSV KG	RRTGIPRRDA FDI
M199-B01	53,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRRDA FDN
M202-A08	52,9		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRWDA FDI
M195-A12	51,7		RASQSISS	KASTL	QQYNTY	PYMM	GIYPSGGYTVYAD	RRTGIPRRDA

			WLA	ES	WT	M	SVKG	FDI
M202-E03	51,4		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRRDA FEI
M196-G12	51,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	NYSM D	RIYSSGGGTIYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M195-F12	45,5		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYVM M	YIVPSGGVTAYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M200-B01	42,6		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRRDA FDS
M198-H09	41,1		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	IYLMI	YIGPSGGPTEYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M195-E12	38,0		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	YYIMF	YISPSGGYTHYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI
M201-A06	36,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRRDV FDI

M202-A10	36,3		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRTGIPRRDS FDI
M197-G11	19,2		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	TYAMV	SIYPSGGITTYADS VKG	RRTGIPRRDA FDI
M201-F11	15,7		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	HYIMM	GIYSSGGITVYADS VKG	RRSGIPRRDA FDI
M198-A01	13,8		RASQSISS WLA	KASTL ES	QQYNTY WT	PYTMI	SISSSGGMTPYAD SVKG	RRTGIPRRDA FDI

Sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e catena pesante (HC) di anticorpi per pKal ottenuto da librerie di maturazione dell'affinità con addizione di CDR1/2 e CDR3 basate su M162-A04.

M195-A02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-A02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYMMMWVRQA PGKGLEWVSG ISSSGGHTDY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-A12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYMMMWVRQA PGKGLEWVSG IYPSGGYTVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-B02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-B02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYLMWWVRQA PGKGLEWVSY IGPSGGPTHY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-B12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-B12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYWMYWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGQTYY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-C12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-C12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS MYQMFWVRQA PGKGLEWVSS ISPGGGTQYA 60
DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCAYRRT GIPRRDAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS 138

M195-D12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-D12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYGMFWVRQA PGKGLEWVSG IGPSGGPTKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-E12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-E12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYIMFWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGYTHY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M195-F12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-F12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYVMMWVRQA PGKGLEWVSY IVPSGGVTAY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M0195-G02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M195-G02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYNMMWVRQA PGKGLEWVSS IWPSGGTTDY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M196-C06 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M196-C06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMHWVRQA PGKGLEWVSS IYPSRGMTWY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M196-D02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M196-D02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYSMHWVRQA PGKGLEWVSV IGPSGGITLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M196-D12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M196-D12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMRWVRQA PGKGLEWVSV IYPSGGQTYY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M196-G12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M196-G12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYSMDWVRQA PGKGLEWVSR IYSSGGGTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M196-H03 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M196-H03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYVMWWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGDTHYA 60
DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCAYRRT GIPRRDAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS 138

M197-A01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M197-A01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYDMIWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGNTSY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M197-A08 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

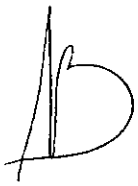
M197-A08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMQWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGKTLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M197-A09 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M197-A09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYNMHWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGMTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M197-C12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M197-C12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYDMLWVRQA PGKGLEWVSY IVSSGGLTKY 60



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-E12                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M197-E12                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYTMRWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGKTQY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-F01                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107


M197-F01                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYHMYWVRQA PGKGLEWVSS IGPSGGPTGY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-F03                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M197-F03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMFWVRQA PGKGLEWVSS IGPSGGVTHY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-G10                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M197-G10                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYAMRWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGKTWY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-G11                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M197-G11                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYAMVWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGITTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

M197-H10                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107


M197-H10                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYNMHWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGKTNY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
```

SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M197-H11 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M197-H11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYNMIWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGWTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-A01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-A01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYTMIWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGMTPY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-A02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-A02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMIWVRQA PGKGLEWVSS IWSSGGATEY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-A06 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-A06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMHWVRQA PGKGLEWVSS IYSSGGPTKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-A07 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-A07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYQMHWVRQA PGKGLEWVSW ISPSGGITGY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-A08 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-A08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS WYMMQWVRQA PGKGLEWVSR ISPSGGTTYA 60
DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCAYRRT GIPRRDAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS 138

M198-A09 LC



```
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-A09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYFMSWVRQA PGKGLEWVSS IRSSGGPTWY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-B09                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-B09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYSMTWVRQA PGKGLEWVSS IGSSGGSTTY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-B12                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-B12                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYSMAWVRQA PGKGLEWVSG IYPSGGRTLY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-C03                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-C03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLEWVSG ISPSGGETSY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-C05                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-C05                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYKMYWVRQA PGKGLEWVSV IGPSGGATFY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-C06                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M198-C06                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYFMHWVRQA PGKGLEWVSY IYPSGGMTEY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M198-C09                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107
```

M198-C09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYTMYWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGWTYY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-C10 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-C10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYMGMNWVRQ APGKGLEWVS SIVPSGGWTQ 60
YADSVKGRFT ISRDNSKNTL YLQMNSLRAE DTAVYYCAYR RTGIPRRDAF DIWGQGTMVT 120
VSSASTKGPS VFPLAPSSKS 140

M198-D12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-D12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LYVMYWVRQA PGKGLEWVSY IVPSGGPTAY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-E02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-E02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMYWVRQA PGKGLEWVSY IRPSGGNTKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-E09 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

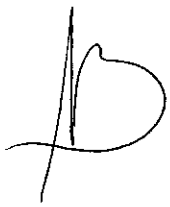
M198-E09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYDMNWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGRTRY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-E11 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-E11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYSMYWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGLTWY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-F04 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-F04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYDMNWVRQA PGKGLEWVSS IRPSGGITKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120



```
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                                    139

M198-F08                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107


M198-F08                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYSMWWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGMTEY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                                139

M198-F09                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M198-F09                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYNMHWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGMTYY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGTPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                                139

M198-F12                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M198-F12                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYTMMWVRQA PGKGLEWVSS IWSSGGQTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                                139

M198-G03                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M198-G03                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYTMVWVRQA PGKGLEWVSW IYSSRANYAD  60
SVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAYRRTG IPRRDAFDIW GQGTMVTVSS 120
ASTKGPSVFP LAPSSKS                                                  137

M198-G07                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M198-G07                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYDMTWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGQTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                                139

M198-H02                    LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M198-H02                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYNMYWVRQA PGKGLEWVSW IVPGGVTKYA  60
DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCAYRRT GIPRRDAFDI WGQGTMVTVS 120
SASTKGPSVF PLAPSSKS                                                 138
```



M198-H08 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-H08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYDMYWVRQA PGKGLEWVSS IGPSGGPTAY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M198-H09 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M198-H09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYLMIWVRQA PGKGLEWVSY IGPSGGPTEY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M199-A08 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M199-A08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR IGVPRRDEFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M199-A11 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M199-A11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR RGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M199-B01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M199-B01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAFRR TGIPRRDAFD NWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-A10 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-A10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDSFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-B01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-B01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD SWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-D03 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-D03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAWRR IGVPRRDSFD MWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-E11 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-E11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDAFD NWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-F01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-F01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR MGIPRRNAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M200-H07 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M200-H07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRNAFD NWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M201-A06 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M201-A06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDVFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M201-A07 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M201-A07 HC



```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDEFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M201-F11                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M201-F11                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR SGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M201-H06                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M201-H06                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M201-H08                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M201-H08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDALD NWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-A01                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M202-A01                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR IGVPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-A04                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M202-A04                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR KGIPRRDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-A08                LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                107

M202-A08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139
```

M202-A10 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-A10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAFRR TGIPRRDSFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M202-A12 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYQR TGVPRRDSFN IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M202-B03 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-B03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRRDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M202-B04 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-B04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR SGVPRRDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

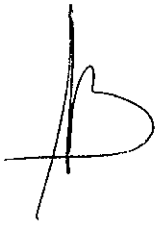
M202-C01 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-C01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRWDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M202-C02 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK 107

M202-C02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR PGVPRRDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS 139

M202-C09 LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP 60



```
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-C09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR IGVPRRDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-D09                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-D09                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR IGVPRRDSFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-E03                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-E03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGIPRRDAFE IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-E06                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-E06                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR RGVPRRDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

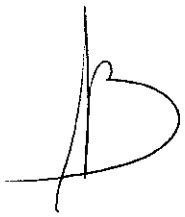
M202-F06                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-F06                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR TGVPRWDAFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-G03                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107

M202-G03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAFRR TGVPRRDSFE IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                               139

M202-H03                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK                    107
```



```
M202-H03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAFRR TGVPRWDDFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139

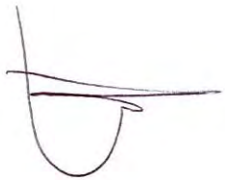
M202-H05                  LC
QDIQMTQSPS TLSASVGDRV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPNLLIY KASTLESGVP  60
SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEIK               107

M202-H05                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAFRR TGVPRRDVFD IWGQGTMVTV 120
SSASTKGPSV FPLAPSSKS                                              139
```

Tabella 9. Sequenze degli anticorpi ottenuti da librerie di maturazione dell'affinità con addizione di CDR1/2 e CDR3 basate su X63-G06

ID dell'anticorpo	% di inibizione a 10 nM	Ki,app (nM) pKal umana	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3
M209-F04	97,6	0,09	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYLDq
M209-C11	96,2	0,14	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VGQGIRGRSRTSYFAq
M206-H08	96,0	0,17	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	DYMMA	SIVPSGGHTHYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY
M210-C12	95,6	0,16	RTSQFVNS	GASSR	QQSSRT	HYLM	YISPSGGHTIYAD	VAQGIAARSRT

			NYLA	AT	PWT	T	SVKG	SSVDq
M208-F04	95,4	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS FFDY
M206-B10	94,7	0,3	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	qYLM A	SIYPSGGWTKYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M208-H02	94,4	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIASRSRT RYCDY
M210-G04	94,2	0,3	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VATGIVARSRTR YFDq
M210-H06	93,8	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRT RYFDY
M208-E10	93,7	0,09	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VAQGISARSRT SYFDY
M209-B09	93,5	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VAQGIVARSRT SYLHq



M209-C12	93,4		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VGRGIAARSRT SqLDY
M208-G03	93,4	0,3	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YLDY
M206-A06	93,0		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	NYM MG	SISPSGGLTKYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M210-H07	92,8	0,4	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRT RYFDq
M206-F01	92,6	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	GYM MV	RISPSGGPTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M208-F10	92,5	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDq
M209-E02	92,4	0,3	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTI LLDq
M208-C06	91,7	0,4	RTSQFVNS	GASSR	QQSSRT	HYLM	YISPSGGHTIYAD	VARGIAARSRTS

			NYLA	AT	PWT	T	SVKG	FIDY
M205-D04	91,5	0,4	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	TYKM q	SISPSGGPTNYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M210-G10	91,2	0,4	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YLDF
M207-A04	90,9		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRT RSFDY
M210-B02	90,9	0,2	RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFNq
M208-B01	90,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS FFDq
M209-G07	89,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDT
M204-A02	89,5		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	DYM MT	YISPSGGLTSYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY

M206-H01	87,6		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	EYM MV	RISPSGGTTEYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-B11	87,3		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRT RYIDq
M206-F09	86,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	VYM MS	SIVPSGGSTTYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-C02	86,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAYRRRT SYFDY
M208-G02	86,7		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIADRSRT SYSDY
M205-C11	86,5		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	QYM MM	RISPSGGSTLYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M205-H08	85,9		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	DYM MM	SIVPSGGHTqYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M210-H01	85,5		RTSQFVNS	GASSR	QQSSRT	HYLM	YISPSGGHTIYAD	VARGIAARSRN

			NYLA	AT	PWT	T	SVKG	SqQDY
M209-D12	85,4		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDq
M209-H09	85,3		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTV YFDH
M204-E12	84,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	TYM Mq	YIGPSGGKTDYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-H03	82,6		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VAQGIAARSRTT qFDY
M206-H05	82,5		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	GYK Mq	SISPSGGITMYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-D03	80,4		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VGRGIAARSRT SFFDq
M205-A02	80,3		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	TYLM A	GIVSSGGRTLYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY

M208-A10	78,5		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTS qFDH
M205-E11	78,2		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	NYTM G	SISPSGGKTDYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M206-E02	77,6		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	EYM MM	VISPSGGQTHYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M205-H01	77,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	NYTM Q	YISPSGGYTGYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M207-A02	76,6		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARSRTI NLDY
M209-H07	76,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIAARqRTS YYDY
M209-G01	74,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VAqGISGRSRLS YVDY
M210-A06	74,8		RTSQFVNS	GASSR	QQSSRT	HYLM	YISPSGGHTIYAD	VARGIAARSRTS

			NYLA	AT	PWT	T	SVKG	qFDY
M209-D02	74,7		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGITARSRTS YFDD
M205-B04	71,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	NYD MI	SISSSGGTTKYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M203-A03	69,1		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	VYM MI	SISPSGGQTTYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-E03	68,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	qARGIAARSRTS YFDY
M207-A01	67,2		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGISARSRTS CFDY
M206-C03	65,5		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	qYMM V	SIYSSGGNTPYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M207-C05	61,4		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VGRGIAARSRT SYFDK

M205-A12	58,8		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	QYD MI	YISSSGGFTRYAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M205-F03	58,6		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	SqQM V	YISPSGGNTYYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M203-A01	51,4		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	NYLM A	WIVPSGGYTEYA DSVKG	VARGIAARSRTS YFDY
M209-B01	47,0		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	VARGIVARSRTS NFDq
M208-D12	43,7		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	HYLM T	YISPSGGHTIYAD SVKG	LARGIAARSRTS YqDI
M206-H04	19,0		RTSQFVNS NYLA	GASSR AT	QQSSRT PWT	SYM MV	SISPSGGYTIqAD SVKG	VARGIAARSRTS YFDY

Sequenze amminoacidiche del dominio variabile di catena leggera (LC) e catena pesante (HC) di anticorpi per pKal ottenuto da librerie di maturazione dell'affinità con addizione di CDR1/2 e CDR3 basate su X63-G06.

M203-A01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M203-A01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYLMAWVRQA PGKGLEWVSW IVPSGGYTEY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M203-A03 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M203-A03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYMMIWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGQTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M204-A02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M204-A02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYMMTWVRQA PGKGLqWVSY ISPSGGLTSY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M204-E12 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M204-E12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYMMqWVRQA PGKGLEWVSY IGPSGGKTDY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-A02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-A02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYLMAWVRQA PGKGLEWVSG IVSSGGRTLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-A12 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-A12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYDMIWVRQA PGKGLEWVSY ISSSGGFTRY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-B04 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-B04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYDMIWVRQA PGKGLEWVSS ISSSGGTTKY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-C11 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-C11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYMMMWVRQA PGKGLEWVSR ISPSGGSTLY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-D04 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-D04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYKMqWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGPTNY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-E11 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

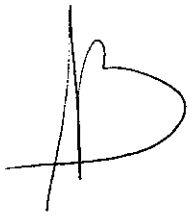
M205-E11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYTMGWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGKTDY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-F03 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-F03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SqQMVWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGNTYY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M205-H01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M205-H01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYTMQWVRQA PGKGLqWVSY ISPSGGYTGY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120



```
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                                142

M205-H08                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M205-H08                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYMMMWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGHTqY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-A06                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M206-A06                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYMMGWVRQA PGKGLqWVSS ISPSGGLTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-B10                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M206-B10                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS qYLMAWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGWTKY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-C03                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M206-C03                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS qYMMVWVRQA PGKGLEWVSS IYSSGGNTPY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-E02                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M206-E02                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS EYMMMWVRQA PGKGLEWVSV ISPSGGQTHY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-F01                LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M206-F01                HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYMMVWVRQA PGKGLEWVSR ISPSGGPTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                           142

M206-F09                LC
```

QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M206-F09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS VYMMSWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGSTTY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M206-H01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M206-H01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS EYMMVWVRQA PGKGLEWVSR ISPSGGTTEY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M206-H04 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M206-H04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYMMVWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGYTIq 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M206-H05 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M206-H05 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS GYKMqWVRQA PGKGLEWVSS ISPSGGITMY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

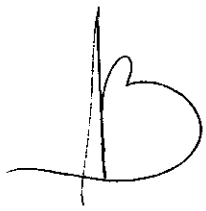
M206-H08 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M206-H08 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYMMAWVRQA PGKGLEWVSS IVPSGGHTHY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M207-A01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M207-A01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGISARSRTS CFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M207-A02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109



```
M207-A02                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TALYYCARVA RGIAARSRTI NLDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M207-A04                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109


M207-A04                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTR SFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M207-C05                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

R0121-D02 = M0207-C05                   HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVG RGIAARSRTS YFDKWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M208-A10                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-A10                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS qFDHWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M208-B01                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

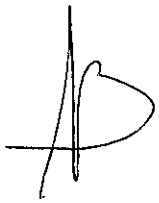
M208-B01                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS FFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M208-C06                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-C06                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS FIDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                          142

M208-D12                    LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-D12                    HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
```



```
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARLA RGIAARSRTS YqDIWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-E10                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-E10                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA QGISARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-F04                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-F04                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS FFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-F10                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109


M208-F10                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-G02                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-G02                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIADRSRTS YSDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-G03                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-G03                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YLDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142

M208-H02                  LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI  60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK             109

M208-H02                  HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY  60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIASRSRTR YCDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS                                        142
```

M209-B01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-B01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIVARSRTS NFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-B09 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-B09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA QGIVARSRTS YLHqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-B11 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-B11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTR YIDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-C02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-C02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAYRRRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-C11 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-C11 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAMVG QGIRGRSRTS YFAqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-C12 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-C12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVG RGIAARSRTS qLDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M0209-D02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-D02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGITARSRTS YFDDWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-D03 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-D03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVG RGIAARSRTS FFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-D12 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-D12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATVA RGIAARSRTS YFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-E02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-E02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTI LLDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-E03 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-E03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARqA RGIAARSRTS YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-F04 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-F04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YLDqWSQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-G01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-G01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA qGISGRSRLS YVDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-G07 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-G07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDTWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-H03 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-H03 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA QGIAARSRTT qFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-H07 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-H07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARqRTS YYDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M209-H09 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M209-H09 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTV YFDHWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-A06 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-A06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS qFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-B02 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-B02 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASVA RGIAARSRTS YFNqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-C12 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-C12 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA QGIAARSRTS SVDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-G04 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-G04 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA TGIVARSRTR YFDqWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-G10 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-G10 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YLDFWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-H01 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-H01 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRNS qQDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-H06 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-H06 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTR YFDYWGQGTL 120
VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

M210-H07 LC
QDIQMTQSPG TLSLSPGERA TLSCRTSQFV NSNYLAWYQQ TPGQAPRLLI YGASSRATGI 60
PDRFSGTGYG TDFTLTISRL EPEDYGTYYC QQSSRTPWTF GQGTRVEIK 109

M210-H07 HC
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVSY ISPSGGHTIY 60
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTR YFDqWGQGTL 120

VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS 142

ESEMPIO 6: Test in vivo di M162-A04 (IgG) e X101-A01

La bradichinina e altre chinine bioattive sono state implicate in precedenza nell'edema indotto da carragenina e nel dolore infiammatorio (Sharma J.N. et al. (1998) Inflammopharmacology 6, 9-17; Asano M. et al. (1997) Br J Pharmacol 122, 1436-1440; De Campos R.O. et al. (1996) Eur J Pharmacol 316, 277-286). La callicreina plasmatica e la callicreina tissutale 1 sono le due chininogenasi principali nei mammiferi (Schmaier A.H. (2008) Int Immunopharmacol 8, 161-165). M162-A04 (M162-A4) (IgG), un inibitore specifico della callicreina plasmatica, è stato testato per determinare la sua efficacia nell'edema indotto da carragenina. Il disegno dello studio è riepilogato in **Tabella 10**. La via di somministrazione (ROA) del veicolo (PBS), dell'anticorpo e del controllo positivo (indometacina) era intraperitoneale (IP) ed è stato somministrato 30 minuti prima dell'iniezione di carragenina (0,1 mL di una soluzione di carragenina al 2%). Dalla **Figura 2** è evidente che le dosi di anticorpi a 10 mg/kg e superiori erano parimenti efficaci nel ridurre l'edema indotto da carragenina come il controllo positivo (indometacina). Tuttavia, l'anticorpo non era efficace nel ridurre la iperalgesia termica indotta carragenina (**Figura 3**). Il motivo della dissociazione tra l'efficacia nell'edema e nell'iperalgesia non è ovvio ma può essere dovuto a differenze nella bioattività di diversi metaboliti a base di chinino. La Lys-desArg9-bradichinina è l'agonista più potente del recettore B1, che si pensa sia quello principalmente coinvolto nell'ipersensibilità al dolore (Leeb-Lundberg L.M et al. (2005) Pharmacol Rev 57, 27-77). Questo metabolita del

chinino è generato dalla callicreina tissutale 1, non dalla callicreina plasmatica (Schmaier A.H. (2008) Int Immunopharmacol 8,161-165). Questa differenza nella generazione del chinino e l'attivazione risultante del recettore della bradichinina può essere responsabile del disaccoppiamento inatteso dell'edema e dell'iperalgesia in questo modello.

Un altro inibitore di pKal X101-A01 è stato inoltre testato nel modello CPE usando il disegno dello studio mostrato in Tabella 10B. I dati ottenuti in Figura 14 mostrano che X101-A01 inibiva l'edema in modo dose-dipendente fino a una misura confrontabile con quella del controllo positivo (indometacina).

Tabella 10A. Disegno dello studio dell'edema della zampa indotto da carragenina per testare M162-A04

Gruppo n°	**Numero di ratti**	**Trattamento**	**Dose (mg/kg)**	**ROA**	**Tempistica relativa alla carragenina**	**Volume della dose (mL/kg)**
1	6	Veicolo	N/A	IP	T -30 minuti	20
2	6	559A-M162-A4	3	IP	T -30 minuti	20
3	6	559A-M162-A4	10	IP	T -30 minuti	20

4	6	559A-M162-A4	30	IP	T -30 minuti	20
5	6	Indometacina	5	IP	T -30 minuti	20

Tabella 10B. Disegno dello studio dell'edema della zampa indotto da carragenina per testare X101-

Gruppo	Trattamento	n	Dose (mg/kg)	ROA	Tempistica *	Vol (mL/Kg)
1	Veicolo	10	N/A	IP	-30 min	20
2	X101-A01	10	1	IP	-30 min	20
3	X101-A01	10	3	IP	-30 min	20
4	X101-A01	10	10	IP	-30 min	20
5	X101-A01	10	30	IP	-30 min	20
6	Indometacina	10	5	IP	-30 min	20

ESEMPIO 7: Valutazione di anticorpi inibitori selezionati di callicreina plasmatica

La valutazione di anticorpi ottimizzati selezionati (X81-B01 e X67-D03) è mostrata in **Tabella 11**. Nessun anticorpo ha alcun sito presunto di deammidazione, isomerizzazione o ossidazione.

Tabella 11

Criteri	**X81-B01 (IgG)**	**X67-D03 (IgG)**
Ki,app nei confronti di pKal umana < nM	0,2 nM	0,1 nM
Ki,app nei confronti di pKal di	topo - 11 pM	topo - 0,7 nM

topo < nM	ratto - 0,14 nM	ratto - 0,34 nM
legame a precallicreina	no	no
Inibitore specifico rispetto a fXIa, plasmina, e tripsina	sì	sì
Inibisce la generazione di bradichinina	sì	sì
Inibisce pKal in presenza di precallicreina	sì	sì
Competizione per il legame con aprotinina	sì	sì
Stabilità in siero umano	sì	nd*
* non eseguito; è stato mostrato che una forma parentale di questo anticorpo era stabile nel siero		

ESEMPIO 8: Mappatura epitopica

La regione di pKal legata da anticorpi anti-pKal selezionati è stata indagata usando svariati metodi. Inizialmente sono stati usati saggi di competizione per determinare se gli anticorpi competevano per il legame a pKal con inibitori noti diretti al sito. In secondo luogo, gli anticorpi sono stati raggruppati a seconda del fatto che fossero inibitori o solamente leganti di pKal. In terzo luogo, gli epitopi sono stati indagati usando peptidi e strutture peptidiche basati sintetici sulla sequenza e la struttura tridimensionale di pKal. Queste strutture peptidiche sono delle "CLIPS" (peptidi collegati chimicamente su impalcature) e il test è stato condotto attraverso una ditta di servizi a pagamento chiamata Pepscan.

In quarta battuta, gli anticorpi sono stati testati per la loro capacità di inibire pKal rispetto ad altre specie, oltre all'uomo, dove è stata determinata la sequenza amminoacidica di pKal al fine di identificare gli amminoacidi che potrebbero essere responsabili delle differenze nell'inibizione.

Saggi di competizione

Usando un saggio BIACORE® SPR gli anticorpi di interesse sono stati testati per competizione con inibitore noto sul sito attivo di pKal. EPI-KAL2 è un potente inibitore sul sito attivo ($K_{i,app}$ = 0.1 nM) di pKal e un inibitore del dominio di Kunitz basato sul primo dominio dell'inibitore della via del fattore tissutale (Markland (1996) Iterative optimization of high-affinity protease inhibitors using phage display. 2. Plasma kallikrein and thrombin. Biochemistry. 35(24):8058-67). I domini di Kunitz sono inibitori noti sul sito attivo di serina proteasi, come pKal.

La sequenza di EPI-KAL2 è:
EAMHSFCAFKADDGPC*RA**AHP*R*W*FFNIFTRQCEE*F**S*YGGC*G*GNQNRFESL
EECKKMCTRD

(gli amminoacidi in corsivo sono quelli che differiscono rispetto a TFPI)

Come mostrato nelle **FIGURE 8A-8B,** gli anticorpi X81-B01 e X67-D03 competevano per il legame a pKal in presenza di EPI-KAL2. Questo risultato indica che questi anticorpi legano in prossimità del sito attivo o che cambiamenti allosterici nella conformazione del complesso pKal-EPI-KAL2 impediscono il legame degli anticorpi.

Anticorpi leganti vs Inibitori

Come mostrato nelle Tabelle 1 e 2, tutti gli anticorpi unici scoperti mediante esposizione fagica sono stati caratterizzati come inibitori o leganti di pKal ma non inibitori. Gli anticorpi che inibiscono l'attività di pKal si legano vicino al sito attivo e precludono le interazioni col substrato (inibitori competitivi) oppure si legano lontano dal sito attivo e inducono cambiamenti allosterici nella struttura del sito attivo (inibitori non competitivi). È poco probabile che gli anticorpi che legano ma non inibiscono pKal si leghino vicino al sito attivo e possono legare il dominio non catalitico (ad esempio il dominio a mela). La **Tabella 12** classifica gli anticorpi selezionati come inibitori o leganti di pKal. Come mostrato in tabella 12 per gli anticorpi in elenco, è una dimostrazione del fatto che questi reagiscono in modo incrociato con pKal come inibitori e del fatto che legano la precallicreina.

Tabella 12. Proprietà di legame di anticorpi anti-pKal selezionati

Numero	Anticorpo	Categoria del legame	Ki,app (nM) sull'umano	Ki,app (nM) sul topo	Peptide/i CLIPS identificato/i
1	M6-A06	1) Solo legante	no	no	C4
2	M6-D09	2) inibitore, legante di precallicreina, inibisce	5,9	3,9	C1,C5

		pKal umana e di topo			
3	M8-C04	1) Solo legante	no	no	
4	M8-G09	1) Solo legante	no	no	C1, C4, C6, C7
5	M29-D09	3) inibitore, non lega la precallicreina, non inibisce pKal di topo	0,7	no	C1, C4, C7
6	M35-G04	2) inibitore, legante di precallicreina, inibisce pKal umana e di topo	2,9	8	C1, C4
7	M145-D11	3) inibitore, non lega la precallicreina, debole inibitore di pKal di topo	0,79	800	C1, C4
8	M160-	4) inibitore di	5	0,2	C2

	G12	pKal di topo e umana, non lega la precallicreina			
9	X55-F01	4) inibitore di pKal di topo e umana, non lega la precallicreina	0,4	2	C2, C3
10	X73-H09	4) inibitore, non lega la precallicreina, debole inibitore di pKal di topo e umana	20	70	C6
11	X81-B01	4) inibitore di pKal di topo e umana, non lega la precallicreina	0,1	0,011	C2, C3, C5, C6
12	A2	5) Controllo negativo, non lega la pKal,	Assenza di legame	Assenza di legame	Assenza di legame

		lega la streptavidina			

C1-C7: peptidi nella callicreina plasmatica identificati da mappatura degli epitopi di CLIPS (si vedano le **Figure 9 e 10A-10C**). C1 corrisponde alle posizioni 55-67 del dominio catalitico, C2 alle posizioni 81-94, C3 alle posizioni 101-108, C4 alle posizioni 137-151, C5 alle posizioni 162-178, C6 alle posizioni 186-197, e C7 alle posizioni 214-217.

Mappatura epitopica usando CLIPS

Gli 11 anticorpi anti-pKal elencati in **Tabella 12,** più un controllo negativo (A2) sono stati testati per il legame a 5000 diversi CLIP sintetici (peptidi collegati chimicamente su impalcature) mediante Pepscan come descritto di seguito nella sezione dei metodi di CLIP. Questa analisi ha portato all'identificazione di regioni di peptidi in pKal che è probabile facciano parte dell'epitopo anticorpale per ciascuno degli anticorpi testati (**FIGURA 9**).

METODI DI CLIP

I peptidi lineari e CLIPS sono stati sintetizzati in base alla sequenza amminoacidica della proteina bersaglio usando chimica Fmoc standard e deprotetti usando acido trifluorico con scavenger. I peptidi limitati sono stati sintetizzati su impalcature chimiche al fine di ricostruire gli epitopi conformazionali usando la tecnologia dei peptidi collegati chimicamente su impalcature (CLIPS) (Timmerman et al. (2007). Per esempio, i peptidi con una singola ansa sono stati sintetizzati contenendo una dicisteina, che è stata ciclizzata trattando con alfa, alfa' dibromoxilene e la dimensione dell'ansa è stata fatta variare introducendo residui di cisteina a distanza variabile. Se altre cisteine oltre alle cisteine appena introdotte erano presenti, essere venivano sostituite da alanina. Le catene laterali delle cisteine multiple nei peptidi sono state accoppiate a stampi CLIPS facendo reagire un formato carta di credito tessere PEPSCAN di polipropilene (455 formati di peptidi/tessera) con una soluzione 0,5 mM di stampo CLIPS come

1,3-bis (bromometil) benzene in bicarbonato di ammonio (20 mM, pH 7,9)/acetonitrile (1:1(v/v)). Le tessere sono state agitate con delicatezza nella soluzione per 30-60 minuti, mantenendole completamente ricoperte dalla soluzione. Infine, le tessere sono state lavate in abbondanza con H_2O in eccesso e sonicate in tampone per disgregazione contenente 1 percento di SDS/0,1 percento di beta-mercaptoetanolo in PBS (pH 7,2) a 70 °C per 30 minuti, cui è seguita sonicazione in H_2O per altri 45 minuti. Il legame dell'anticorpo ciascun peptide è stato testato in un ELISA basato su PEPSCAN. Le tessere di polipropilene in formato carta di credito da 455 pozzetti contenenti i peptidi collegati in modo covalente sono state incubate con soluzione di anticorpo primario che consisteva per esempio in 1 microgrammi/mL diluiti in soluzione di blocco detta SQ (4% di siero di cavallo, 5% di ovalbumina (p/v) in PBS/1% di Tween o diluiti in PBS ad esempio, 20%SQ) per una notte. Dopo il lavaggio, i peptidi sono stati incubati con una diluizione 1/1000 di anticorpo di coniglio antiuomo perossidasi o FAB di capra antiuomo perossidasi per un'ora a 25° C. Dopo il lavaggio, sono stati aggiunti il substrato della perossidasi 2,2'-azino-di-3-etilbenztiazolin solfonato (ABTS) e 2 microlitri di 3 percento di H_2O_2. Dopo un'ora, è stato misurato lo sviluppo del colore. Lo sviluppo del colore è stato quantificato con una fotocamera con dispositivo ad accoppiamento di carica (CCD) e un sistema per l'elaborazione delle immagini (descritto per la prima volta in Slootstra et al., 1996).

Calcolo dei dati

Dati grezzi: Densità ottica (unità arbitrarie di OD)

I dati grezzi sono valori ottici ottenuti da una fotocamera CCD. I valori variano per lo più da 0 a 3000, una scala logaritmica simile a 1-3 di un lettore per piastre elisa da 96 pozzetti standard. Inizialmente la fotocamera CCD acquisisce un'immagine della tessera prima della colorazione dovuta alla perossidasi e quindi nuovamente un'immagine dopo la colorazione dovuta alla perossidasi. Queste due immagini sono sottratte l'una dall'altra il che fornisce i dati che sono detti dati grezzi. Ciò viene copiato nella banca dati Peplab^{tm}. Quindi i valori sono copiati in Excel e questo file è chiamato file dei dati grezzi. È consentita una manipolazione nel periodo successivo. A volte un pozzetto contiene una bolla d'aria che determina un valore falso positivo, le tessere vengono ispezionate manualmente e a qualsiasi valore causato da una bolla d'aria viene assegnato un punteggio di 0.

Normalmente i saggi non sono eseguiti in replicato (solamente alla richiesta del cliente). I test in replicato sono solitamente molto simili. In aggiunta, la serie di dati di migliaia di peptidi contiene molti peptidi che sono simili, quindi i risultati non si basano mai sul riconoscimento di un peptide ma su famiglie di peptidi simili. Se uno o qualche peptide non si lega, o mostra un legame inferiore, in un esperimento in replicato, non viene normalmente attribuita una mappatura epitopica differente.

Timmerman et al. (2007). Functional reconstruction and synthetic mimicry of a conformational epitope using CLIPS™ technology. J. Mol. Recognit. 20:283-99

Slootstra et al. (1996). Structural aspects of antibody-antigen interaction revealed through small random peptide libraries, Molecular Diversity, 1, 87-96.

ESEMPIO 9: Analisi delle sequenze di pKal da specie differenti

Tutte le sequenze disponibili di pKal sono state ottenute da banche dati pubbliche e allineate usando ClustaW e le regioni sono state evidenziate in base ad accessibilità al solvente, contatto con un inibitore di Kunitz del sito attivo e i peptidi identificati mediante analisi CLIPS (**FIGURE 10A-10C**). Plasma citrato da ciascuna di queste specie è stato ottenuto e attivato usando un attivatore di precallicreina disponibile in commercio (da Enzyme Research Laboratories) secondo le istruzioni del produttore. L'attività della callicreina è stata quindi misurata in ciascun campione in presenza o assenza di X81-B01.

È stato trovato che X81-B01 inibiva la pKal da tutte le specie ad eccezione della pKal di maiale. Dal momento che l'analisi CLIPS ha identificato quattro peptidi di pKal che sono legati da X81-B01 - C2 (posizioni 81-94), C3 (posizioni 101-108), C5 (posizioni 162-178) e C6 (posizioni 186-197) - le differenze nella sequenza di pKal di maiale che corrispondono a questi peptidi sono state esaminate per identificare potenziali variazioni amminoacidiche che sono responsabili della

mancanza di inibizione da parte di X81-B01 di pKal di maiale. I peptidi C2 e C3 sono vicini per sequenza e sono entrambi altamente simili per sequenza tra le diverse specie. Tuttavia, vi è una differenza in posizione 479. Tutte le specie, ad eccezione di maiale, rana e cane, hanno una serina in posizione 479. La sequenza di pKal di rana e cane ha una alanina e una treonina in posizione 479, rispettivamente; entrambe le quali sono considerate sostituzioni conservative di una serina. Al contrario, la sequenza di pKal di maiale ha una leucina in posizione 479, che è una sostituzione considerevolmente meno conservativa di una serina. Il peptide C5 nella pKal di maiale è altamente simile alle sequenze dalle altre specie. Tuttavia, in posizione 563, solamente la pKal di maiale è una istidina presente (in grassetto in **FIGURA 10C**). Questa posizione in tutte le altre specie, ad eccezione della rana, è una tirosina. Nella pKal di rana, che è inibita da X81-B01, questa posizione è una treonina. Il peptide C6 in pKal di maiale è nuovamente altamente simile alle altre sequenze. Tuttavia, solamente la sequenza di pKal di maiale ha in posizione 585 un glutammato (in grassetto in **FIGURA 10C**). In tutte le altre specie questa posizione è un aspartato. Questa analisi può indicare residui potenzialmente critici in pKal che interagiscono con X81-B01.

ESEMPIO 10: Saggi *in vitro* e *in vivo* per valutare l'efficacia della proteina che lega la callicreina plasmatica.

Legame a precallicreina vs callicreina: Il vantaggio di un anticorpo inibitore di pKal che non lega la precallicreina rispetto a un

anticorpo che lega la precallicreina può essere dimostrato sperimentalmente. Per esempio, un esperimento *in vitro* può essere disegnato per confrontare la potenza di un anticorpo inibitore di pKal che non lega la precallicreina (ad esempio DX-2922) con uno che lega la precallicreina (ad esempio M6-D09) usando un saggio di coagulazione del plasma basato sul tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT). Il saggio APTT induce coagulazione nel plasma mediante aggiunta di un reagente che attiva specificamente il componente del sistema da contato della via intrinseca della coagulazione, in cui l'attività di pKal è coinvolta. È ben noto in letteratura che l'inibizione di pKal o che un deficit genetico di pKal determina aPPT prolungato (si veda ad esempio, Morishita, H., et al., Thromb Res, 1994. 73(3-4): p. 193-204; Wynne Jones, D., et al., Br J Haematol, 2004. 127(2): p. 220-3). Può essere eseguito un esperimento *in vitro* per misurare l'effetto di inserimento nel plasma umano citrato di concentrazioni differenti di M6-D09 o DX-2922 sui tempi di coagulazione osservati indotti usando reagenti per APTT disponibili in commercio e un analizzatore della coagulazione (Tabella 13). Ci si attende che la EC50 osservata per il prolungamento dell'APTT di M6-D09 sarà significativamente più elevata rispetto a quella di DX-2922 grazie al legame di M6-D09 alla precallicreina a concentrazione elevata (~500 nM) nel campione di plasma normale. L'efficacia dell'anticorpo inibitore di pKal, dimostrata dal prolungamento dell'APTT, supporta l'uso terapeutico potenziale dell'anticorpo nel

trattamento o prevenzione di malattia cardiovascolare associata a formazione aberrante di coaguli, come si può osservare in aterosclerosi, ictus, vasculite, aneurisma e pazienti con impianti di dispositivo di assistenza ventricolare.

Tabella 13: Disegno dello studio per misurare l'effetto di anticorpi inibitori di pKal su APTT

Condizione	**Effetto osservato su APPT**
Nessun trattamento, solo plasma	Normale
Controllo plasma depletato da precallicreina (disponibile in commercio)	Prolungamento massimo
M6-D09 a bassa concentrazione	Normale
M6-D09 a media concentrazione	Normale
M6-D09 ad alta concentrazione	APTT prolungato
DX-2922 a bassa concentrazione	APTT prolungato
DX-2922 a media concentrazione	APTT prolungato
DX-2922 ad alta concentrazione	Prolungamento massimo

Efficacia in un modello di edema nel ratto: Può essere condotto anche un esperimento in vivo per dimostrare la potenza aumentata di un anticorpo inibitore di pKal che non lega precallicreina. Il modello di edema nel ratto di edema nella zampa indotta da carragenina (CPE) è un modello di farmacologia comune. Un gruppo di ratti sarà trattato con dosi crescenti di M6-D09 e DX-2922 mediante

iniezione intraperitoneale (IP) prima dell'iniezione di carragenina (ad esempio 0,1 m di soluzione al 10% p/v) nelle zampe dei ratti (Tabella 14). Si prevede che DX-2922 sarà più efficace rispetto a M6-D09 nel ridurre il gonfiore della zampa osservato. L'efficacia dell'anticorpo supporta l'uso terapeutico dell'anticorpo in varie malattie infiammatorie che sono associate a gonfiore (ad esempio angioedema ereditario, edema indotto da ictus, edema cerebrale) o da infiammazione e dolore associati a bradichinina (ad esempio artrite reumatoide, malattia infiammatoria intestinale).

Tabella 14: Disegno dello studio per osservare l'effetto di anticorpi inibitori su CPE

Gruppo	Trattamento	Dose dell'esempio (mg/kg)	Effetto atteso
1	Veicolo	N/A	Massimo gonfiore
2	Indometacina (controllo positivo)	5	Massima riduzione del gonfiore
3	M6-D09	1	Nessun effetto sul gonfiore
4	M6-D09	3	Nessun effetto sul gonfiore
5	M6-D09	10	Riduzione intermedia del gonfiore

6	DX-2922	1	Nessun effetto sul gonfiore
7	DX-2922	3	Riduzione intermedia del gonfiore
8	DX-2922	10	Massima riduzione del gonfiore

Misurazione dell'emivita: Le proprietà farmacocinetiche di DX-2922 saranno determinate nei ratti e nella scimmia cinomolgo in un disegno di studio delineato in Tabella 15. Il siero verrà raccolto ai tempi indicati dopo iniezione IV di DX-2922. La concentrazione di DX-2922 sarà determinata mediante ELISA e messa in grafico rispetto al tempo al fine di ottenere parametri farmacocinetici (clearance, emivita, volume di distribuzione, ecc.). Si prevede che DX-2922 avrà una emivita maggiore di 5 giorni nella scimmia cinomolgo che salirà a una emivita maggiore di 7 giorni nell'uomo.

Tabella 15: Uno studio di farmacocinetica dell'inibitore di callicreina plasmatica pKal somministrato mediante le vie endovenosa e sottocutanea nella scimmia cinomolgo.

Gruppo	Trattamento	Livello della dose (mg/kg/giorno)	Via	Numero di animali (sesso)	Raccolta del siero

1	pKAL	20	IV	4 (M)	Pre-dose 0,08, 0,25. 0,5, 1, 4, 24 ore
					Giorno 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
2	pKAL	20	IV	4 (M)	Pre-dose 0,08, 0,25. 0,5, 1, 4, 24 ore
					Giorno 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

ESEMPIO 11: Mappatura epitopica usando mutazioni amminoacidiche di pKal

In base agli studi di mappatura epitopica qui descritti nell'Esempio 8, abbiamo ispezionato il modello tridimensionale pubblicato nella banca dati di proteine RCSB (disponibile su internet presso rcsb.org; pdb codice 2ANY) e identificato una raccolta di gruppi

di amminoacidi in anse accessibili alla superficie vicino al sito attivo dell'enzima che abbiamo pensato potessero interagire con il legame dell'anticorpo, determinando inibizione dell'enzima. Questi amminoacidi sono stati sostituiti al posto di alanina e il dominio catalitico di ciascun mutante è stato espresso in *Pichia pastoris* con una fusione a tag di His e purificato mediante IMAC. Sono stati sintetizzati e testati quattro diversi mutanti di pKal:

Mutante 1: Gli amminoacidi S478, N481, S525, e K526 della sequenza di callicreina umana (n. di accesso NP_00883.2) sono stati mutati in alanina. Questi amminoacidi sono stati determinati essere coinvolti nel riconoscimento del substrato (sub-sito S3).

Mutante 2: I residui amminoacidici R551, Q553, Y555, T558 e R560 della sequenza di callicreina umana (n. di accesso NP_00883.2) sono stati mutati in alanina. È stato determinato che questi residui fossero coinvolti nel riconoscimento del substrato al sito attivo (sub-sito S1').

Mutante 3: Gli amminoacidi D572, K575, e D577 della sequenza di callicreina umana (n. di accesso NP_00883.2) sono stati mutati in alanina. Questi amminoacidi sono coinvolti nel riconoscimento del substrato (sub-sito S1')

Mutante 4: Gli amminoacidi N395, S397, e S398 della sequenza di callicreina umana (n. di accesso NP_00883.2) sono stati mutati in alanina. Questi residui sono distali rispetto al sito attivo della callicreina plasmatica.

Tre di questi 4 mutanti (Mutante 1, 2, e 4) hanno attività simile a quella del dominio catalitico selvatico di pKal. Le sostituzioni amminoacidiche nel Mutante 3 hanno prodotto una proteina inattiva che non è stata riconosciuta in saggi di legame SPR (Biacore) da nessuno degli anticorpi anti-pKal testati.

Gli anticorpi testati per inibizione dei mutanti 1, 2 e 4 sono mostrati qui in Tabella 16. In base ai valori misurati di $K_{i,app}$ per gli anticorpi nel Gruppo 1 (ovvero anticorpi che inibiscono pKal di uomo o topo ma non legano la precallicreina) è evidente che questo gruppo di anticorpi lega un epitopo su pKal che contiene gli amminoacidi che erano stati mutati nel Mutante 2 ma non dipendevano dai residui mutati nei Mutanti 1 o 4. In aggiunta, l'interazione delle proteine che legano la callicreina plasmatica X81-B01/X101-A01/DX-2922 e il derivato con affinità maturata X115-B07 alla callicreina è influenzata negativamente dalle sostituzioni nel Mutante 1. Per un esempio delle differenze nella capacità degli anticorpi di legare la precallicreina si vedano, ad esempio, le Figure 11A e 11B, che confrontano la precallicreina il legame di DX-2922 (Gruppo 1) a quello di M6-D09 (Gruppo 3).

Gli anticorpi nel Gruppo 2 (ovvero quelli che inibiscono la pKal umana non la pKal di topo e non legano la precallicreina) non sono stati modificati significativamente dagli amminoacidi mutati, il che indica che questi prendono contatto con amminoacidi alternativi. È probabile che gli anticorpi del Gruppo 2 leghino vicino al sito attivo, non essendo in grado di legare pKal complessata con un dominio di Kunitz (EPI-KAL2)

che sono noti legare presso il sito attivo di una serina proteasi. Inoltre, uno degli anticorpi del Gruppo 2 (M145-D11) è simile a quelli nel Gruppo 1 perché non è in grado di legare pKal in un saggio Biacore che viene inattivato dall'inibitore suicida AEBSF (4-(2-amminoetil) benzensolfonil fluoruro cloridrato), che è un inibitore covalente a piccola molecola di serina proteasi simili a tripsina (Figura 12). Tuttavia, l'altro anticorpo (M29-D09) assegnato al Gruppo 2 era in grado di pKal inattivata da AEBSF, il che indica che potrebbe legare un epitopo differente rispetto a M145-D11, malgrado la condivisione di proprietà di legame simili.

Gli anticorpi nel Gruppo 3 inibivano la pKal di uomo e topo ma legavano la precallicreina. Tra questi anticorpi, M6-D09 non era in grado di legare pKal inattivata da EPI-KAL2 o AEBSF, il che indica che questo gruppo di inibitori di pKal interagisce con amminoacidi alternativi vicino al sito attivo. La $K_{i,app}$ per M6-D09 aumentata di circa 5 volte verso il Mutante 2 (ovvero potenza di M6-D09 diminuita).

ESEMPIO 12: Maturazione dell'affinità

Oltre alla maturazione dell'affinità descritta qui negli Esempi 4 e 5, che prevedeva l'ottimizzazione della catena leggera, abbiamo tentato di ottimizzare ulteriormente l'affinità con librerie che variano amminoacidi nelle regioni CDR1, CDR2 e CDR3 della catena pesante variabile di due anticorpi anti-pKal parentali differenti. Entrambi gli anticorpi selezionati per l'ottimizzazione ulteriore (X63-G06 e M162-A04) presentano proprietà desiderabili per l'ulteriore sviluppo come

anticorpo inibitore terapeutico della callicreina plasmatica; proprietà che includono: a) completa inibizione della callicreina plasmatica umana e di roditore e b) nessun legame a precallicreina. In alcune forme di realizzazione, la completa inibizione della pKal umana è essenziale per bloccare l'attività della callicreina plasmatica in usi in malattie. L'inibizione della pKal di roditore facilita lo sviluppo preclinico inclusa la valutazione della tossicità. La mancanza di legame a precallicreina è una proprietà altamente desiderabile per un anticorpo inibitore di pKal per massimizzare la biodisponibilità dell'anticorpo agente terapeutico nei confronti del bersaglio pKal attiva per ridurre potenzialmente la dose richiesta per l'efficacia.

La maturazione dell'affinità è stata realizzata usando 4 diverse librerie per esposizione fagica. Per ciascun anticorpo parentale (ad esempio I62-A04), è stata costruita una libreria che conteneva posizioni amminoacidiche variate sia nella CDR1 sia nella CDR2 della catena pesante. Una libreria aggiuntiva è stata costruita per ciascuno dei due anticorpi parentali in cui le posizioni nella CDR3 della catena pesante sono state variate. Ciascuna di queste 4 librerie per esposizione fagica sono state selezionate (sottoposte a *panning*) con quantità decrescenti di pKal attiva in ciascun ciclo successivo, al fine di ottenere anticorpi con affinità elevata. Per minimizzare la comparsa del legame a precallicreina nell'anticorpo selezionato, le librerie risultanti sono state inizialmente depletate dalla precallicreina immobilizzata. Dopo lo screening come frammenti Fab, abbiamo scoperto anticorpi con affinità

maturata mostrati in tabella 16 (ovvero gli anticorpi con il numero identificativo che inizia per "X115").

È stato trovato che quattro amminoacidi scoperti (X115-B07, X115-D05, X115-E09, e X115-H06) sono derivati dall'anticorpo parentale DX-2922 (noto anche come X63-G06 come frammento Fab, X81-B01 come IgG prodotta in cellule 293T o X101-A01 come IgG prodotta in cellule CHO) sono potenti inibitori di pKal. Per il confronto viene mostrata la sequenza amminoacidica di DX-2922. È evidente che tre degli anticorpi con affinità maturata (X115-B07, X115-E09, e X115-H06) contengono mutazioni in Hv-CDR3; mentre X115-D05 ha un diverso Hv-CDR1/CDR2. Quattro altri anticorpi scoperti (X115-F02, X115-A03, X115-D01, e X115-G04) sono derivati dall'anticorpo parentale M162-A04. Tutti gli 8 anticorpi con affinità maturata non legano la precallicreina.

Tabella 16: Sommario delle costanti di inibizione (Ki,app) degli anticorpi anti-pKal con affinità maturata sul dominio catalitico di pKal selvatica e Mutanti 1, 2, e 4[a]

Isolato (nM)	Ki,app Dominio cat. WT (nM)	Ki,app Mutante 1 (nM)	Ki,app Mutante 2 (nM)	Ki,app Mutante 4 (nM)	Compete con AEBSF	Compete con epikal2	Caratteristiche
DX-2922	0,22	14	20	0,25	y	y	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina
559A-X115-B07 (mat. di affinità;	0,13	4,7	47	0,14	y	nd	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina

X101-A01 parentale)							
559A-X115-D05 (mat. di affinità; X101-A01 parentale)	nd	nd	nd	nd	y	nd	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina
559A-X115-E09 (mat. di affinità; X101-A01 parentale)	nd	nd	nd	nd	y	nd	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina
559A-	nd	nd	nd	nd	y	nd	inibisce pKal

X115-H06 (mat. di affinità; X101-A01 parentale)							umana e di topo; non lega precallicreina
559A-X115-A03 (mat. di affinità; M162-A04 parentale)	0,16	0,23	3,7	0,13	y	nd	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina
559A-X115-D01 (mat. di	0,18	0,26	2,5	0,12	y	nd	inibisce pKal umana e di topo; non lega

affinità; M162-A04 parentale)							precallicreina
559A-X115-F02 (mat. di affinità; M162-A04 parentale)	0,09	0,14	5,9	0,1	y	y	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina
559A-X115-G04 (mat. di affinità;	0,3	0,4	2,2	0,3	y	y	inibisce pKal umana e di topo; non lega precallicreina

M162-A04 parentale)							
559A-M29-D09 (sFab))	0,24	0,27	0,34	0,39	nd	y	inibisce pKal umana e di topo; non inibisce pKal di topo; non lega precallicreina
559A-M145-D11 sFab	0,16	0,23	0,1	0,21	y	y	inibisce pKal umana e di topo; inibisce debolmente pKal di topo; non lega

							precallicreina
						y	
559A-M06-D09	2,5	3,4	13,5	2,9	y	y	inibisce pKal umana e di topo; lega precallicreina
559A-M35-G04	0,8	0,09	1,1	0,8	nd	nd	inibisce pKal umana e di topo; lega precallicreina

Gli anticorpi sono stati ottenuti da maturazione dell'affinità di HV-CDR1/2 e HV-CDR3, purificati e testati per inibizione del dominio catalitico di pKal selvatica (si noti che gli anticorpi inibivano pKal selvatica a lunghezza intera in modo all'incirca pari a quello del dominio catalitico selvatico)

Tabella 17:

Isolato	LV-CDR1	LV-CDR2	LV-CDR3	HV-CDR1	HV-CDR2	HV-CDR3	$K_{i,app}$ (nM) pKalalunghezza intera	$K_{i,app}$ (nM) dominio cat. WT	$K_{i,app}$ Mutante 1 (nM)	$K_{i,app}$ Mutante 2 (nM)	$K_{i,app}$ Mutante 3 (nM)	competente con AEBSF	competente co me epi-kal 2	Gruppo
DX-2922	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY	0,2	0,22	14	20	**0,25**	v	v	1

X115-B07	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VGQGIRGRSRTSYFAQ	0,33		4,7	47	0,14	v	nd	1
X115-D05	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	DYMMA	SIVPSGGHTHYADSVKG	VARGIAARSRTSYFDY	0,25	nd	nd	nd	nd	v	nd	1
X115-E09	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VAQGIAARSRTSSVDQ	0,34	nd	nd	nd	nd	v	nd	1

X115-H06	RTSQFVNSNYLA	GASSRAT	QQSSRTPWT	HYLMT	YISPSGGHTIYADSVKG	VAQGISARSRTSYFDY	0,35	nd	nd	nd	nd	v	nd	1
M162-A04	RPSQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYIMM	GIYSSGGITVYADSVKG	RRTGIPRRDAFDI		nd	nd	nd	nd	v	v	1
X115-A03	RPSQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYIMM	GIYSSGGITVYADSVKG	RRIGVPRRDSFDM	0,16	0,16	0,23	3,7	0,13	v	nd	1

X115-D01	RPSQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	**IYS** **MH**	**SIYPSRGM** **TWYADSV** **KG**	RRTGIPRRDAFDI	0,18	0,18	0,26	2,5	0,12	v	nd	1
X115-F02	RPSQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYI MM	GIYSSGGI TVYADSVK G	RRIGVPRRDEFDI	0,089	0,09	0,14	5,9	0,1	v	v	1
X115-G04	RPSQSISSWLA	KASTLES	QQYNTYWT	HYI MM	GIYSSGGI TVYADSVK G	RRTG**V**PRR D**E**FDI	0,6	0,3	0,4	2,2	0,3	v	v	1

M29-D09	SGNKLGDKYVA	QDTKRPS	QAWDSSIVI	WYTMV	YIYPSGGATFYADSVKG	GSYDYIWGFYSDH	0,7	0,24	0,27	0,34	0,39	n	v	2
M145-D11	SGDKLGDKYTS	QDIKRPS	QAWDSPNARV	HYRMS	SIYPSGGRTVYADSVKG	DKFEWRLLFRGIGNDAFDI	0,79	0,16	0,23	0,1	0,21	v	y	2
M06-D09	RASQSIRNYLN	AASTLOS	OOLSGYPHT	FYYMV	VIYPSGGITVYADSVKG	DKWAVMPPYYYYAMDV	5,9	2,5	3,4	13,5	2,9	v	v	3

M35-G04	RASOSVSSYLA	DASNRAT	QQRSNWPRGFT	YYHMS	VISPSGGSTKYADSVKG	GGSSDYAWGSYRRPYYFDY	2,9	0,8	0,09	1,1	0,8	nd	nd	3

Misurazioni della $K_{i,app}$ all'equilibrio. Le costanti di inibizione apparenti (valori $K_{i,app}$) sono state misurate mediante pre-incubazione delle soluzioni di enzima e inibitore prima di dare inizio alle reazioni col substrato. Enzima e inibitore sono stati pre-incubati per 2 ore a 30 °C in una piastra da 96 pozzetti aggiungendo 10 µL di una soluzione di enzima 10X e 10 µL di soluzioni di inibitore 10X a 70 µL di tampone di reazione. Le reazioni sono state avviate con l'aggiunta di 10 µL di una soluzione madre concentrata 10X di substrato e sono state monitorate a 30 °C in un lettore per piastre a fluorescenza con le lunghezze d'onda di eccitazione e di emissione impostate rispettivamente a 360 nm/460 nm. I dati di cinetica sono stati acquisiti attraverso l'aumento della fluorescenza e le velocità iniziali per ciascuna condizione sono state messe in grafico nei confronti della concentrazione totale di inibitore. I dati sono stati interpolati alla seguente equazione per inibitori a legame stretto:

$$A = A_0 \quad A_{inh}\left(\frac{\left(K_{i,app} + Inh + E\right) - \sqrt{\left(K_{i,app} + Inh + E\right)^2 - 4 \cdot Inh \cdot E}}{2 \cdot E}\right) \qquad \text{Eqn. 1}$$

Dove A = velocità iniziale osservata per ciascuna concentrazione di inibitore; A_o = velocità iniziale osservata in assenza di inibitore; A_{inh} = velocità iniziale osservata per il complesso enzima inibitore; Inh = concentrazione di inibitore; E = concentrazione totale di enzima (trattato come parametro mobile); e $K_{i,app}$ = costante di inibizione apparente all'equilibrio.

Gruppo di anticorpi inibitori. Gli anticorpi nel Gruppo 1 inibiscono la pKal umana e di topo ma non legano la precallicreina. Gli anticorpi nel Gruppo 2 inibiscono la pKal umana ma non quella di topo e non legano la precallicreina. Gli anticorpi nel Gruppo 3 inibiscono la pKal umana e di topo ma legano la precallicreina.

Analisi di competizione Biacore con un anticorpo per callicreina esemplare, epi-Kal2.

Epi-Kal2 è un anticorpo inibitore di callicreina che agisce legando il sito attivo della callicreina (per la sequenza si veda l'Esempio 8). L'analisi di competizione Biacore viene qui utilizzata come saggio per determinare se un anticorpo per callicreina in esame lega lo stesso sito di epi-Kal2 e viene valutato misurando la competizione (ad esempio spiazzamento) tra epi-Kal2 e l'anticorpo in esame per il legame al sito attivo.

IgG specifica con frammento Fc di capra antiuomo o IgG con Fab antiuomo è stata immobilizzata mediante accoppiamento amminico su un chip sensore CM5 a densità di immobilizzazione di circa 5000 RU. Gli anticorpi o gli sFab anti-pKal sono stati catturati sulle loro rispettive superfici iniettando una soluzione 50 nM di IgG/sFab per 1-2 minuti a 5 a µl/min. pKal umana (100 nM) o complesso pKal umana-ep-kal2 (100 nM hpKal che era stata pre-incubata con 1 µM di epi-kal2 per 1 ora a temperatura ambiente) sono stati iniettati sulle IgG o sFab catturati per 5 minuti a 20-50 µl/min cui è seguita una fase di dissociazione di 5-10 minuti. Le risposte del legame sono state

registrate al termine della fase di associazione. Le IgG o sFab anti-pKal sono state considerate competere con epi-kal2 per il legame a pKal umana se il legame del complesso pKal-epi-kal2 ad anticorpi anti-pKal era significativamente ridotto (> 70%) in confronto a una iniezione di solamente hpKal. La superficie del chip sensore è stata rigenerata con un impulso di 10 mM di glicina pH 1,5 a una velocità di flusso di 100 µl/min. Le misurazioni sono state eseguite a 25 °C usando HBS-P (10 mM di HEPES pH 7,4, 150 mM di NaCl e 0,005% di tensioattivo P20) come tampone di corsa. I risultati dall'analisi di competizione Biacore per epi-Kal2 sono qui mostrati nelle Figure 11A e 11B.

Analisi di competizione Biacore con l'inibitore a piccola molecola di callicreina, AEBSF.

AEBSF (ovvero, 4-(2-amminoetil)benzen solfonil fluoruro cloridrato) è un inibitore a piccola molecola di callicreina. L'analisi di competizione Biacore viene qui utilizzata per determinare se un anticorpo in esame lega lo stesso sito (o un sito sovrapponibile) utilizzato da AEBSF per l'inibizione della callicreina.

IgG specifica con frammento Fc di capra antiuomo o IgG con Fab antiuomo è stata immobilizzata mediante accoppiamento amminico su un chip sensore CM5 a densità di immobilizzazione di circa 5000 RU. Le IgG o gli sFab anti-pKal sono stati catturati sulle loro rispettive superfici iniettando una soluzione 50 nM di IgG/sFab per 1-2 minuti a 5 a µl/min. pKal umana (100 nM) o complesso pKal umana-AEBSF (100 nM hpKal che era stata pretrattata con 1 mM di AEBSF per 1 ora a

temperatura ambiente) sono stati iniettati sulle IgG o sFab catturati per 5 minuti a 20-50 µl/min cui è seguita una fase di dissociazione di 5-10 minuti. Le risposte del legame sono state registrate al termine della fase di associazione. Le IgG o sFab anti-pKal sono state considerate competere con AEBSF per il legame a pKal umana se il legame del complesso pKal-AEBSF ad anticorpi anti-pKal era significativamente ridotto (> 70%) in confronto a una iniezione di solamente hpKal. La superficie del chip sensore è stata rigenerata con un impulso di 10 mM di glicina pH 1,5 a una velocità di flusso di 100 µl/min. Le misurazioni sono state eseguite a 25 °C usando HBS-P (10 mM di HEPES pH 7,4, 150 mM di NaCl e 0,005% di tensioattivo P20) come tampone di corsa. I risultati dall'analisi di competizione Biacore per AEBSF sono qui mostrati nella Figura 12.

Le seguenti sono sequenze per le regioni variabili della catena leggera (LV) e le regioni variabili della catena pesante (HV) per 8 anticorpi anti-pKal esemplari con affinità maturata:

559A-M0029-D09-LV
QSALTQPPTVSVSPGQTARITCSGNKLGDKYVAWYQQKPGQSPMLVIYQDTKRPSRVSERFSGSNSANTAT
LSISGTQALDEADYYCQAWDSSIVIFGGGTRLTVL
559A-M0145-D11-LV
QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQRPGQSPVLVIYQDIKRPSGIPERFSGSNSGNTAT
LTISGTQAMDEADYYCQAWDSPNARVFGSGTKVTVL
559A-M0162-A04-LV
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK
559A-X0101-A01-LV
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-A03-LV
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-B07-LV
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-D01-LV
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK

559A-X0115-D05-LV
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-E09-LV
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-F02-LV
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-G04-LV
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK
559A-X0115-H06-LV
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK
559A-M0006-D09-LV
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRNYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASTLQSGVPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPHTFGQGTKLEIK
559A-M0035-G04-LV
QDIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD
FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRGFTFGPGTKVDIK
559A-M0029-D09-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYTMVWVRQAPGKGLEWVSYIYPSGGATFYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMGSYDYIWGFYSDHWGQGTLVTVSS
559A-M0145-D11-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYRMSWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGRTVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKFEWRLLFRGIGNDAFDIWGQGTMVTVSS
559A-M0162-A04-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGIPRRDAFDIWGQGTMVTVSS
559A-X0101-A01-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLVTVSS
559A-X0115-A03-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAWRRIGVPRRDSFDMWGQGTMVTVSS
559A-X0115-B07-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMVGQGIRGRSRTSYFAQWGQGTLVTVSS
559A-X0115-D01-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMHWVRQAPGKGLEWVSSIYPSRGMTWYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDAFDIWGQGTMVTVSS
559A-X0115-D05-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMMAWVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGHTHYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLVTVSS
559A-X0115-E09-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGIAARSRTSSVDQWGQGTLVTVSS
559A-X0115-F02-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMVTVSS
559A-X0115-G04-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMVTVSS
559A-X0115-H06-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGISARSRTSYFDYWGQGTLVTVSS
559A-M0006-D09-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFYYMVWVRQAPGKGLEWVSVIYPSGGITVYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDKWAVMPPYYYYAMDVWGQGTTVTVSS

559A-M0035-G04-HV
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYHMSWVRQAPGKGLEWVSVISPSGGSTKYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSDYAWGSYRRPYYFDYWGQGTLVTVSS
559A-M0029-D09 LV
CAGAGCGCTTTGACTCAGCCACCCACAGTGTCTGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGGATCACCTGCTCTGG
AAATAAATTGGGGGATAAATATGTTGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTATGTTGGTCATCT
ATCAAGATACTAAGCGCCCCTCAAGAGTTTCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGCGAATACAGCCACT
CTGTCCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCATTGT
GATCTTCGGCGGAGGGACCAGGCTGACCGTCCTA
559A-M0145-D11 LV
CAGAGCGTCTTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCTCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGG
AGATAAATTGGGGGATAAATATACTTCCTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGTCCCCTGTATTGGTCATCT
ATCAAGATATCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACT
CTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGTCCCAATGC
GAGGGTCTTCGGATCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
559A-M0162-A04 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCG
GGCCAGTCAGAGTATCAGTAGTTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGA
TCTATAAGGCGTCTACTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC
ACTCTCACCATCAGCACCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATACTTATTG
GACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
559A-X0101-A01 LV
GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCCG
GACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGC
TGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGAC
CCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
559A-X0115-A03 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCG
GGCCTCCCAGTCCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGA
TCTACAAGGCCAGCACCCTGGAATCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTC
ACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACACCTACTG
GACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
559A-X0115-B07 LV
GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCCG
GACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGC
TGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGAC
CCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
559A-X0115-D01 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCG
GGCCTCCCAGTCCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGA
TCTACAAGGCCAGCACCCTGGAATCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTC
ACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACACCTACTG
GACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
559A-X0115-D05 LV
GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCCG
GACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGC
TGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGAC
CCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
559A-X0115-E09 LV
GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCCG
GACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGC
TGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGAC
CCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
559A-X0115-F02 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCG
GGCCTCCCAGTCCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGA
TCTACAAGGCCAGCACCCTGGAATCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTC
ACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACACCTACTG
GACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

559A-X0115-G04 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCG
GGCCTCCCAGTCCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGA
TCTACAAGGCCAGCACCCTGGAATCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTC
ACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACACCTACTG
GACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
559A-X0115-H06 LV
GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCCG
GACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGC
TGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGAC
CCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
559A-M0006-D09 LV
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCG
GGCAAGTCAGAGTATTCGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGA
TCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCAGCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC
ACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGCTTAGTGGTTACCC
CCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
559A-M0035-G04 LV
CAAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG
CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC
TCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC
TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTG
GCCTCGCGGATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
559A-M0029-D09 HV
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTTTACGTCTTTCTTGCGCTGC
TTCCGGATTCACTTTCTCTTGGTACACTATGGTTTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGG
TTTCTTATATCTATCCTTCTGGTGGCGCTACTTTTTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCTCT
AGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGACACGGCCGTGTATTA
CTGTGCGATGGGTTCATATGATTACATTTGGGGATTTTATAGTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA
CCGTCTCAAGC
559A-M0145-D11 HV
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTTTACGTCTTTCTTGCGCTGC
TTCCGGATTCACTTTCTCTCATTACCGTATGTCTTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGG
TTTCTTCTATCTATCCTTCTGGTGGCCGTACTGTTTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCTCT
AGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGACACGGCCGTGTATTA
CTGTGCGAAAGATAAGTTCGAGTGGAGGTTATTATTTCGCGGGATTGGAAATGATGCTTTTGATATCTGGG
GCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCAAGC
559A-M0162-A04 HV
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTTTACGTCTTTCTTGCGCTGC
TTCCGGATTCACTTTCTCTCATTACATTATGATGTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGG
TTTCTGGTATCTATTCTTCTGGTGGCATTACTGTTTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCTCT
AGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGACACGGCCGTGTATTA
CTGTGCGTACCGCCGGACTGGGATTCCAAGAAGAGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA
CCGTCTCAAGC
559A-X0101-A01 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGTCTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACCTGATGACCTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGCCTCGAATGGG
TGTCCTACATCTCCCCCTCTGGCGGCCACACCATCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGCGCCAGGGTGGCCAGAGGAATCGCCGCCAGGTCCCGGACCTCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTGACCGTGTCCTCC
559A-X0115-A03 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTTACCTTCTCCCACTACATCATGATGTGGGTGCGACAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGG
TGTCCGGCATCTACTCCTCCGGCGGCATCACCGTGTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGTGCCTGGCGGAGAATCGGCGTGCCCAGACGGGACTCCTTCGACATGTGGGGACAGGGCACCATGGTGA
CAGTGTCCTCC

559A-X0115-B07 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACCTGATGACCTGGGTGCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGG
TGTCCTACATCTCCCCCTCTGGCGGCCACACCATCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGTGCCATGGTCGGCCAGGGAATCCGGGGCAGATCCCGGACCTCCTACTTCGCCCAGTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTGACAGTGTCCTCT
559A-X0115-D01 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCATCTACTCCATGCACTGGGTGCGACAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGG
TGTCCTCCATCTACCCCTCCCGGGGCATGACTTGGTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACAATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGCGCCTACCGGCGGACCGGCATCCCTAGACGGGACGCCTTCGACATCTGGGGGCAGGGCACCATGGTGA
CAGTGTCCTCC
559A-X0115-D05 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACATGATGGCCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGG
TGTCCTCCATCGTGCCCCTCTGGCGGCCACACCCACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGCGCCAGAGTGGCCAGAGGAATCGCCGCCAGATCCCGGACCTCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTGACAGTGTCCTCC
559A-X0115-E09 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACCTGATGACCTGGGTGCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGG
TGTCCTACATCTCCCCCTCTGGCGGCCACACCATCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGTGCCCGGGTGGCCCAGGGAATCGCCGCCAGATCCCGGACCTCCTCTGTGGATCAGTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTGACAGTGTCCTCT
559A-X0115-F02 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACATCATGATGTGGGTGCGACAGGCTCCTGGCAAGGGGCTGGAATGGG
TGTCCGGCATCTACTCCTCCGGCGGCATCACCGTGTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCT
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGCGCCTACCGGCGGATCGGCGTGCCCAGACGGGACGAGTTCGACATCTGGGGGCAGGGCACCATGGTGA
CAGTGTCCTCC
559A-X0115-G04 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCTCACTACATTATGATGTGGGTGCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGG
TGTCCGGCATCTACTCCTCCGGCGGCATCACCGTGTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGCGCCTACAGACGGACCGGCGTGCCCAGACGGGACGAGTTCGATATCTGGGGGCAGGGCACCATGGTGA
CAGTGTCCTCC
559A-X0115-H06 HV
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGC
CTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACCTGATGACCTGGGTGCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGG
TGTCCTACATCTCCCCCTCTGGCGGCCACACCATCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCC
CGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
CTGTGCCCGGGTGGCCCAGGGAATCTCCGCCAGATCCCGGACCTCCTACTTCGATTACTGGGGCCAGGGCA
CCCTGGTGACAGTGTCCTCT
559A-M0006-D09 HV
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTTTACGTCTTTCTTGCGCTGC
TTCCGGATTCACTTTCTCTTTTTACTATATGGTTTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGG
TTTCTGTTATCTATCCTTCTGGTGGCATTACTGTTTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCTCT
AGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGACACGGCCGTGTATTA
CTGTGCGAGAGATAAATGGGCGGTGATGCCCCCCTACTACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
CCACGGTCACCGTCTCAAGC
559A-M0035-G04 HV
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTCTTTACGTCTTTCTTGCGCTGC
TTCCGGATTCACTTTCTCTTATTACCATATGTCTTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGG
TTTCTGTTATCTCTCCTTCTGGTGGCTCTACTAAGTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCTCT
AGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGACACTGCAGTCTACTA
TTGTGCGAGAGGCGGTTCGAGCGATTACGCTTGGGGGAGTTATCGTCGACCCTACTACTTTGACTACTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCAAGC

ELENCO DELLE SEQUENZE

<110> Sexton, Daniel J

<120> PLASMA KALLIKREIN BINDING PROTEINS

<130> D0617.70050US01

<140> US 12/985,914
<141> 06-01-2011

<150> US 61/292,614
<151> 06-01-2010

<160> 2006

<170> PatentIn versione 3.5

<210> 1
<211> 620
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<220>
<221> misc_feature
<222> (372)..(372)
<223> Xaa può essere qualsiasi amminoacido

<400> 1

Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Phe Arg Gly Gly Asp
1 5 10 15

Val Ala Ser Met Tyr Thr Pro Asn Ala Gln Tyr Cys Gln Met Arg Cys
20 25 30

Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro Ala Ser Ser
35 40 45

Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys Asp Ser Val

50 55 60

Thr Gly Thr Leu Pro Lys Val His Arg Thr Gly Ala Val Ser Gly His
65 70 75 80

Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His Arg Asp Ile
85 90 95

Tyr Lys Gly Val Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val Ser Lys Val
100 105 110

Ser Ser Val Glu Glu Cys Gln Lys Arg Cys Thr Ser Asn Ile Arg Cys
115 120 125

Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Lys Ala Glu Tyr Arg
130 135 140

Asn Asn Cys Leu Leu Lys Tyr Ser Pro Gly Gly Thr Pro Thr Ala Ile
145 150 155 160

Lys Val Leu Ser Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys Pro Cys Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His Leu Ala Phe
180 185 190

Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Thr Pro Asp Ala Phe Val Cys
195 200 205

Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe Thr Phe Tyr
210 215 220

Thr Asn Val Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys Leu Leu Lys
225 230 235 240

Thr Ser Glu Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Thr Pro Gln Glu Asn Thr
245 250 255

Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Arg Thr Leu Pro Glu Pro
260 265 270

Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gly Val Asp Phe Gly Gly Glu Glu Leu
275 280 285

Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val Cys Gln Glu Thr Cys Thr
290 295 300

Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu Pro Glu Asp
305 310 315 320

Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu Arg Leu Ser Met Asp Gly
325 330 335

Ser Pro Thr Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Ser
340 345 350

Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Asn Ser Val Cys Thr Thr Lys Thr
355 360 365



Ser Thr Arg Xaa Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu Trp
370 375 380

Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Thr Ala Gln Arg His Leu
385 390 395 400

Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
405 410 415

Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Gln Asp Val Trp Arg Ile Tyr Ser Gly
420 425 430

Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Pro Phe Ser Gln Ile
435 440 445

Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Lys Val Ser Glu Gly Asn His
450 455 460

Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu Asn Tyr Thr Glu Phe
465 470 475 480

Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Thr Ser Thr Ile Tyr
485 490 495

Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser Lys Glu Lys Gly Glu
500 505 510

Ile Gln Asn Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Thr Asn Glu
515 520 525

Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Arg Met Val
530 535 540

Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser
545 550 555 560

Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Asn Gly Met Trp Arg Leu Val Gly
565 570 575

Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro Gly Val
580 585 590

Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln
595 600 605

Ser Ser Asp Gly Lys Ala Gln Met Gln Ser Pro Ala
610 615 620

<210> 2
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2

Met Ile Leu Phe Lys Gln Ala Thr Tyr Phe Ile Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Phe Arg
20 25 30



Gly Gly Asp Val Ala Ser Met Tyr Thr Pro Asn Ala Gln Tyr Cys Gln
35 40 45

Met Arg Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro
50 55 60

Ala Ser Ser Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys
65 70 75 80

Asp Ser Val Thr Gly Thr Leu Pro Lys Val His Arg Thr Gly Ala Val
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
100 105 110

Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Val Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val
115 120 125

Ser Lys Val Ser Ser Val Glu Glu Cys Gln Lys Arg Cys Thr Ser Asn
130 135 140

Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Lys Ala
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Asn Asn Cys Leu Leu Lys Tyr Ser Pro Gly Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Ala Ile Lys Val Leu Ser Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190



Pro Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His
195 200 205

Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Val Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Leu Leu Lys Thr Ser Glu Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Thr Pro Gln
260 265 270

Glu Asn Thr Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Arg Thr Leu
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gly Val Asp Phe Gly Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Glu Asp Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu Arg Leu Ser

340 345 350

Met Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Asn Ser Val Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Thr Ala Gln Arg
405 410 415

His Leu Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Gln Asp Val Trp Arg Ile Tyr
435 440 445

Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Pro Phe Ser
450 455 460

Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Lys Val Ser Glu Gly
465 470 475 480

Asn His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu Asn Tyr Thr
485 490 495



Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Thr Ser Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser Lys Glu Lys
515 520 525

Gly Glu Ile Gln Asn Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Thr
530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Arg
545 550 555 560

Met Val Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Asn Gly Met Trp Arg Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys
610 615 620

Thr Gln Ser Ser Asp Gly Lys Ala Gln Met Gln Ser Pro Ala
625 630 635

<210> 3
<211> 2252
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polinucleotide sintetico

<400> 3
agaacagctt gaagaccgtt catttttaag tgacaagaga ctcacctcca
agaagcaatt 60

gtgttttcag aatgatttta ttcaagcaag caacttattt catttccttg
tttgctacag 120

tttcctgtgg atgtctgact caactctatg aaaacgcctt cttcagaggt
ggggatgtag 180

cttccatgta caccccaaat gcccaatact gccagatgag gtgcacattc
cacccaaggt 240

gtttgctatt cagttttctt ccagcaagtt caatcaatga catggagaaa
aggtttggtt 300

gcttcttgaa agatagtgtt acaggaaccc tgccaaaagt acatcgaaca
ggtgcagttt 360

ctggacattc cttgaagcaa tgtggtcatc aaataagtgc ttgccatcga
gacatttata 420

aaggagttga tatgagagga gtcaatttta atgtgtctaa ggttagcagt
gttgaagaat 480

gccaaaaaag gtgcaccagt aacattcgct gccagttttt ttcatatgcc
acgcaaacat 540

ttcacaaggc agagtaccgg aacaattgcc tattaaagta cagtcccgga
ggaacaccta 600

ccgctataaa ggtgctgagt aacgtggaat ctggattctc actgaagccc
tgtgcccttt 660

cagaaattgg ttgccacatg aacatcttcc agcatcttgc gttctcagat
gtggatgttg 720

ccagggttct cactccagat gcttttgtgt gtcggaccat ctgcacctat
caccccaact 780

gcctcttctt tacattctat acaaatgtat ggaaaatcga gtcacaaaga
aatgtttgtc 840

ttcttaaaac atctgaaagt ggcacaccaa gttcctctac tcctcaagaa
aacaccatat 900

ctggatatag ccttttaacc tgcaaaagaa ctttacctga accctgccat
tctaaaattt 960



acccgggagt tgactttgga ggagaagaat tgaatgtgac ttttgttaaa
ggagtgaatg 1020

tttgccaaga gacttgcaca aagatgattc gctgtcagtt tttcacttat
tctttactcc 1080

cagaagactg taaggaagag aagtgtaagt gtttcttaag attatctatg
gatggttctc 1140

caactaggat tgcgtatggg acacaaggga gctctggtta ctctttgaga
ttgtgtaaca 1200

ctggggacaa ctctgtctgc acaacaaaaa caagcacacg cattgttgga
ggaacaaact 1260

cttcttgggg agagtggccc tggcaggtga gcctgcaggt gaagctgaca
gctcagaggc 1320

acctgtgtgg agggtcactc ataggacacc agtgggtcct cactgctgcc
cactgctttg 1380

atgggcttcc cctgcaggat gtttggcgca tctatagtgg cattttaaat
ctgtcagaca 1440

ttacaaaaga tacacctttc tcacaaataa aagagattat tattcaccaa
aactataaag 1500

tctcagaagg gaatcatgat atcgccttga taaaactcca ggctcctttg
aattacactg 1560

aattccaaaa accaatatgc ctaccttcca aaggtgacac aagcacaatt
tataccaact 1620

gttgggtaac cggatggggc ttctcgaagg agaaaggtga aatccaaaat
attctacaaa 1680

aggtaaatat tcctttggta acaaatgaag aatgccagaa aagatatcaa
gattataaaa 1740

taacccaacg gatggtctgt gctggctata aagaaggggg aaaagatgct
tgtaagggag 1800

attcaggtgg tcccttagtt tgcaaacaca atggaatgtg gcgtttggtg
ggcatcacca 1860

gctggggtga aggctgtgcc cgcagggagc aacctggtgt ctacaccaaa
gtcgctgagt 1920

acatggactg gattttagag aaaacacaga gcagtgatgg aaaagctcag
atgcagtcac 1980

cagcatgaga agcagtccag agtctaggca atttttacaa cctgagttca
agtcaaattc 2040

tgagcctggg gggtcctcat ctgcaaagca tggagagtgg catcttcttt
gcatcctaag 2100

gacgaaaaac acagtgcact cagagctgct gaggacaatg tctggctgaa
gcccgctttc 2160

agcacgccgt aaccaggggc tgacaatgcg aggtcgcaac tgagatctcc
atgactgtgt 2220

gttgtgaaat aaaatggtga aagatcaaaa aa
2252

<210> 4
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 4

Met Ile Leu Phe Asn Arg Val Gly Tyr Phe Val Ser Leu Phe Ala
Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Met Thr Gln Leu Tyr Lys Asn Thr Phe Phe
Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Leu Ala Ala Ile Tyr Thr Pro Asp Ala Gln Tyr Cys
Gln
35 40 45

Lys Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu
Ala
50 55 60

Val Thr Pro Pro Lys Glu Thr Asn Lys Arg Phe Gly Cys Phe Met
Lys
65 70 75
80



```
Glu Ser Ile Thr Gly Thr Leu Pro Arg Ile His Arg Thr Gly Ala
Ile
                85                  90                  95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys
His
            100                 105                 110

Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Leu Asp Met Arg Gly Ser Asn Phe Asn
Ile
        115                 120                 125

Ser Lys Thr Asp Asn Ile Glu Glu Cys Gln Lys Leu Cys Thr Asn
Asn
    130                 135                 140

Phe His Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Ser Ala Phe Tyr Arg
Pro
145                 150                 155
160

Glu Tyr Arg Lys Lys Cys Leu Leu Lys His Ser Ala Ser Gly Thr
Pro
                165                 170                 175

Thr Ser Ile Lys Ser Ala Asp Asn Leu Val Ser Gly Phe Ser Leu
Lys
            180                 185                 190

Ser Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys Pro Met Asp Ile Phe Gln
His
        195                 200                 205

Ser Ala Phe Ala Asp Leu Asn Val Ser Gln Val Ile Thr Pro Asp
Ala
    210                 215                 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Phe His Pro Asn Cys Leu Phe
Phe
225                 230                 235
240
```



Thr Phe Tyr Thr Asn Glu Trp Glu Thr Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Phe Leu Lys Thr Ser Lys Ser Gly Arg Pro Ser Pro Pro Ile Pro Gln
260 265 270

Glu Asn Ala Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Arg Lys Thr Arg
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Ser Gly Val Asp Phe Glu Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Gln Gly Ala Asp Val Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Thr Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ile Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Gln Asp Cys Lys Glu Glu Gly Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Thr Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Thr Tyr Gly Met Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Lys Leu Val Asp Ser Pro Asp Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Ile Asn Ala Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ala Ser Leu Gly

385 390 395
400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Val Ser Gln
Thr
405 410 415

His Leu Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly Arg Gln Trp Val Leu Thr
Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Ile Pro Tyr Pro Asp Val Trp Arg Ile
Tyr
435 440 445

Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ser Glu Ile Thr Lys Glu Thr Pro Ser
Ser
450 455 460

Arg Ile Lys Glu Leu Ile Ile His Gln Glu Tyr Lys Val Ser Glu
Gly
465 470 475
480

Asn Tyr Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Thr Pro Leu Asn Tyr
Thr
485 490 495

Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Ala Asp Thr Asn
Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Lys Glu
Gln
515 520 525

Gly Glu Thr Gln Asn Ile Leu Gln Lys Ala Thr Ile Pro Leu Val
Pro
530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Lys Tyr Arg Asp Tyr Val Ile Asn Lys Gln
545 550 555 560

Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Thr Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Ser Gly Arg Trp Gln Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Gly Arg Lys Asp Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys
610 615 620

Thr Gln Ser Ser Asp Val Arg Ala Leu Glu Thr Ser Ser Ala
625 630 635

<210> 5
<211> 2472
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 5
agaccgccct cggtgccata ttcagagggc ttgaagacca tcttcatgtg aagactccct 60

ctcctccaga accacaacgt gaccatcctt ccaggatgat tttattcaac cgagtgggtt 120

attttgtttc cttgtttgct accgtctcct gtgggtgtat gactcaactg tataaaaata 180

ccttcttcag aggtggggat ctagctgcca tctacacccc agatgcccag tactgtcaga 240



agatgtgcac ttttcacccc aggtgcctgc tgttcagctt tctcgccgtg
actccaccca 300

aagagacaaa taaacggttt ggttgcttca tgaaagagag cattacaggg
actttgccaa 360

gaatacaccg gacaggggcc atttctggtc attctttaaa gcagtgtggc
catcaaataa 420

gtgcttgcca ccgagacata tacaaaggac ttgatatgag agggtccaac
tttaatatct 480

ctaagaccga caatattgaa gaatgccaga aactgtgcac aaataatttt
cactgccaat 540

ttttcacata tgctacaagt gcattttaca gaccagagta ccggaagaag
tgcctgctga 600

agcacagtgc aagcggaaca cccaccagca taaagtcagc ggacaacctg
gtgtctggat 660

tctcactgaa gtcctgtgcg ctttcggaga taggttgccc catggatatt
ttccagcact 720

ctgcctttgc agacctgaat gtaagccagg tcatcacccc cgatgccttt
gtgtgtcgca 780

ccatctgcac cttccatccc aactgccttt tcttcacgtt ctacacgaat
gaatgggaga 840

cagaatcaca gagaaatgtt tgttttctta agacgtctaa aagtggaaga
ccaagtcccc 900

ctattcctca agaaaacgct atatctggat atagtctcct cacctgcaga
aaaactcgcc 960

ctgaaccctg ccattccaaa atttactctg gagttgactt tgaaggggaa
gaactgaatg 1020

tgaccttcgt gcaaggagca gatgtctgcc aagagacttg tacaaagaca
atccgctgcc 1080

agtttttat ttactcctta ctcccccaag actgcaagga ggaggggtgt
aaatgttcct 1140

taaggttatc cacagatggc tccccaacta ggatcaccta tggcatgcag
gggagctccg 1200

gttattctct gagattgtgt aaacttgtgg acagccctga ctgtacaaca
aaaataaatg 1260

cacgtattgt gggaggaaca aacgcttctt taggggagtg gccatggcag
gtcagcctgc 1320

aagtgaagct ggtatctcag acccatttgt gtggagggtc catcattggt
cgccaatggg 1380

tactgacagc tgcccattgc tttgatggaa ttccctatcc agatgtgtgg
cgtatatatg 1440

gcggaattct tagtctgtcc gagattacga aagaaacgcc ttcctcgaga
ataaaggagc 1500

ttattattca tcaggaatac aaagtctcag aaggcaatta tgatattgcc
ttaataaagc 1560

ttcagacgcc cctgaattat actgaattcc aaaaaccaat atgcctgcct
tccaaagctg 1620

acacaaatac aatttatacc aactgttggg tgactggatg gggctacacg
aaggaacaag 1680

gtgaaacgca aaatattcta caaaaggcta ctattccttt ggtaccaaat
gaagaatgcc 1740

agaaaaaata cagagattat gttataaaca agcagatgat ctgtgctggc
tacaaagaag 1800

gcggaacaga cgcttgtaag ggagattccg gtggcccctt agtctgtaaa
cacagtggac 1860

ggtggcagtt ggtgggtatc accagctggg gtgaaggctg cgcccgcaag
gaccaaccag 1920

gagtctacac caaagtttct gagtacatgg actggatatt ggagaagaca
cagagcagtg 1980

atgtaagagc tctggagaca tcttcagcct gaggaggctg ggtaccaagg
aggaagaacc 2040

cagctggctt taccacctgc cctcaaggca aactagagct ccaggattct
cggctgtaaa 2100

atgttgataa tggtgtctac ctcacatccg tatcattgga ttgaaaattc
aagtgtagat 2160

atagttgctg aagacagcgt tttgctcaag tgtgtttcct gccttgagtc
acaggagctc 2220

caatgggagc attacaaaga tcaccaagct tgttaggaaa gagaatgatc
aaagggtttt 2280

attaggtaat gaaatgtcta gatgtgatgc aattgaaaaa aagaccccag attctagcac 2340

agtccttggg accattctca tgtaactgtt gactctggac ctcagcagat ctcagagtta 2400

cctgtccact tctgacattt gtttattaga gcctgatgct attctttcaa gtggagcaaa 2460

aaaaaaaaaa aa 2472

<210> 6
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 6

Met Ile Leu Phe Lys Gln Val Gly Tyr Phe Val Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Ser Gln Leu Tyr Ala Asn Thr Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Leu Ala Ala Ile Tyr Thr Pro Asp Ala Gln His Cys Gln
35 40 45

Lys Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Ala
50 55 60

Val Ser Pro Thr Lys Glu Thr Asp Lys Arg Phe Gly Cys Phe Met Lys
65 70 75 80

Glu Ser Ile Thr Gly Thr Leu Pro Arg Ile His Arg Thr Gly Ala Ile

85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Leu Ser Ala Cys His
100 105 110

Gln Asp Ile Tyr Glu Gly Leu Asp Met Arg Gly Ser Asn Phe Asn Ile
115 120 125

Ser Lys Thr Asp Ser Ile Glu Glu Cys Gln Lys Leu Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Ile His Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Lys Ala Phe His Arg Pro
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Lys Ser Cys Leu Leu Lys Arg Ser Ser Ser Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Ser Ile Lys Pro Val Asp Asn Leu Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys Pro Met Asp Ile Phe Gln His
195 200 205

Phe Ala Phe Ala Asp Leu Asn Val Ser His Val Val Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Val Cys Thr Phe His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Glu Trp Glu Thr Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Phe Leu Lys Thr Ser Lys Ser Gly Arg Pro Ser Pro Pro Ile Ile Gln
260 265 270

Glu Asn Ala Val Ser Gly Tyr Ser Leu Phe Thr Cys Arg Lys Ala Arg
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Phe Lys Ile Tyr Ser Gly Val Ala Phe Glu Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Ala Thr Phe Val Gln Gly Ala Asp Ala Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Thr Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Gln Asp Cys Lys Ala Glu Gly Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Thr Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Thr Tyr Glu Ala Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Lys Val Val Glu Ser Ser Asp Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Ile Asn Ala Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Leu Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Val Ser Gln Asn
405 410 415

His Met Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly Arg Gln Trp Ile Leu Thr Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Ile Pro Tyr Pro Asp Val Trp Arg Ile Tyr
435 440 445

Gly Gly Ile Leu Asn Leu Ser Glu Ile Thr Asn Lys Thr Pro Phe Ser
450 455 460

Ser Ile Lys Glu Leu Ile Ile His Gln Lys Tyr Lys Met Ser Glu Gly
465 470 475
480

Ser Tyr Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Thr Pro Leu Asn Tyr Thr
485 490 495

Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Ala Asp Thr Asn Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Lys Glu Arg
515 520 525

Gly Glu Thr Gln Asn Ile Leu Gln Lys Ala Thr Ile Pro Leu Val Pro
530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Lys Tyr Arg Asp Tyr Val Ile Thr Lys Gln
545 550 555
560

Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Ile Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Ser Gly Arg Trp Gln Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Glu Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Ile Asp Trp Ile Leu Glu Lys
610 615 620

Ile Gln Ser Ser Lys Glu Arg Ala Leu Glu Thr Ser Pro Ala
625 630 635

<210> 7
<211> 2513
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 7
tgaagactag cttcatgtga agactccttc tcctccagca gcacaaagca accatccttc 60

caggatgatt ttattcaaac aagtgggtta ttttgtttcc ttgttcgcta cagtttcctg 120

tgggtgtctg tcacaactgt atgcaaatac cttcttcaga ggtggggatc tggctgccat 180

ctacaccccg gatgcccagc actgtcagaa gatgtgcacg tttcacccca ggtgcctgct 240

cttcagcttc cttgccgtga gtccaaccaa ggagacagat aaaaggtttg ggtgcttcat 300

gaaagagagc attacaggga ctttgccaag aatacaccgg acaggggcca
tttctggtca 360

ttctttaaaa cagtgtggcc atcaattaag tgcttgccac caagacatat
acgaaggact 420

ggatatgaga gggtccaact ttaatatatc taagaccgac agtattgaag
aatgccagaa 480

actgtgcaca aataatattc actgccaatt tttcacatat gctacaaaag
catttcacag 540

accagagtac aggaagagtt gcctgctgaa gcgcagttca agtggaacgc
ccaccagtat 600

aaagccagtg gacaacctgg tgtctggatt ctcactgaag tcctgtgctc
tctcagagat 660

cggttgcccc atggatattt tccagcactt tgcctttgca gacctgaatg
taagccatgt 720

cgtcaccccc gatgccttcg tgtgtcgcac cgtttgcacc ttccatccca
actgcctctt 780

cttcacattc tacacgaatg agtgggagac ggaatcacag aggaatgttt
gttttcttaa 840

gacatctaaa agtggaagac caagtccccc tattattcaa gaaaatgctg
tatctggata 900

cagtctcttc acctgcagaa aagctcgccc tgaaccctgc catttcaaga
tttactctgg 960

agttgccttc gaaggggaag aactgaacgc gaccttcgtg cagggagcag
atgcgtgcca 1020

agagacttgt acaaagacca tccgctgtca gtttttttact tactcattgc
ttccccaaga 1080

ctgcaaggca gaggggtgta aatgttcctt aaggttatcc acggatggct
ctccaactag 1140

gatcacctat gaggcacagg ggagctctgg ttattctctg agactgtgta
aagttgtgga 1200

gagctctgac tgtacgacaa aaataaatgc acgtattgtg ggaggaacaa
actcttcttt 1260

aggagagtgg ccatggcagg tcagcctgca agtaaagttg gtttctcaga
atcatatgtg 1320

tggagggtcc atcattggac gccaatggat actgacggct gcccattgct
ttgatgggat 1380

tccctatcca gacgtgtggc gtatatatgg cgggattctt aatctgtcag
agattacaaa 1440

caaaacgcct ttctcaagta taaaggagct tattattcat cagaaataca
aaatgtcaga 1500

aggcagttac gatattgcct taataaagct tcagacaccg ttgaattata
ctgaattcca 1560

aaaaccaata tgcctgcctt ccaaagctga cacaaataca atttatacca
actgctgggt 1620

gactggatgg ggctacacaa aggaacgagg tgagacccaa aatattctac
aaaaggcaac 1680

tattcccttg gtaccaaatg aagaatgcca gaaaaaatat agagattatg
ttataaccaa 1740

gcagatgatc tgtgctggct acaaagaagg tggaatagat gcttgtaagg
gagattccgg 1800

tggcccctta gtttgcaaac atagtggaag gtggcagttg gtgggtatca
ccagctgggg 1860

cgaaggctgt gcccgcaagg agcaaccagg agtctacacc aaagttgctg
agtacattga 1920

ctggatattg gagaagatac agagcagcaa ggaaagagct ctggagacat
ctccagcatg 1980

aggaggctgg gtactgatgg ggaagagccc agctggcacc agctttacca
cctgccctca 2040

agtcctacta gagctccaga gttctcttct gcaaaatgtc gatagtggtg
tctacctcgc 2100

atccttacca taggattaaa agtccaaatg tagacacagt tgctaaagac
agcgccatgc 2160

tcaagcgtgc ttcctgcctt gagcaacagg aacgccaatg agaactatcc
aaagattacc 2220

aagcctgttt ggaaataaaa tggtcaaagg atttttatta ggtagtgaaa
ttaggtagtt 2280

gtccttggaa ccattctcat gtaactgttg actctggacc tcagcagatc
acagttacct 2340

tctgtccact tctgacattt gtgtactgga acctgatgct gttcttccac
ttggagcaaa 2400

gaactgagaa acctggttct atccattggg aaaaagagat ctttgtaaca
tttcctttac 2460

aataaaaaga tgttctactt ggacttgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa
2513

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 9

Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Asn Tyr Asn Leu Val Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 10

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 11

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Lys Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 14

Ser Gly Asp Gln Leu Gly Asp Lys Tyr Val Gly
1 5 10

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 15

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 16

Ser Gly Asp Gln Leu Gly Asp Lys Tyr Val Gly
1 5 10

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 17

Ser Gly Asn Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 18
<211> 11
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 18

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Asn Ser
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 20

Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 21

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 22

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Ser
1 5 10

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 23

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 24

Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu
Asp
1 5 10 15

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 25

Ser Gly Asn Asn Ser Asn Phe Gly Ser Asn Thr Val Thr
1 5 10

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 26

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 28

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 29

<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 29

Arg Ala Ser Gly Asp Ile Gly Asn Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 30

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 32

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 33

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 34

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 35

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 36

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 39

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 42

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 43
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 43

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 44

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 45

Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 46

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 47

Gln Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 48

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Phe
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 49

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 50

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 51

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 52

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 53

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 54

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 55

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 56

Glu Asp Ser Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 57

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 58
<211> 7
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 58

Asn Asp His Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 59

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 60

Leu Ser Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 61

Ser Asp Ser Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 62

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 63

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 64

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 65

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 66

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 67

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 68

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 69
<211> 7

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 69

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 70

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 71

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 72

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser

1 5

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 73

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 74

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 75

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 76

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 77

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 78

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 79

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 80

<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 80

Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 81

Cys Ser Tyr Ala Gly Asn Arg Asn Phe Tyr Val
1 5 10

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 82

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Gly Val
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 83

Gln Ala Trp Asp Ser Arg Thr Val Val
1 5

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 84

Gln Gln Thr Phe Ser Leu Phe Thr
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 85

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 86

Gln Ala Trp Asp Thr Ser Thr Ala Gly
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 87

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Gly Val
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 88

Gln Ala Trp Asp Thr Ser Thr Ala Gly
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 89

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ile Val Ile
1 5

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 90

Gln Ala Trp Asp Gly Asn Val Val
1 5

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 91

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg Gly Phe Thr
1 5 10

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 92

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Ile
1 5

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 93

Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala Arg Val
1 5 10

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 94

Ser Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
1 5 10

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 95

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 96

Met Gln Pro Leu Glu Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 97

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val
1 5 10

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 98

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 99

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg Gly Phe Thr
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 100

Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala Arg Val
1 5 10

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 101

Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 102

Gln Gln Ser Ile Ser Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 103

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 104

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Tyr Val
1 5

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 105

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 106

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 107

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 108

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 109

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 110

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 111

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 112

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 113

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 114

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 115

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 116

Phe Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 117

Trp Tyr Ser Met Val
1 5

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 118

Trp Tyr Leu Met Ile
1 5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 119

Thr Tyr Phe Met Leu
1 5

<210> 120
<211> 5

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 120

Phe Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 121

Pro Tyr Asn Met Tyr
1 5

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 122

Trp Tyr Thr Met Val
1 5

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 123

Trp Tyr Leu Met Ile

1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 124

Trp Tyr Thr Met Val
1 5

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 125

Trp Tyr Thr Met Val
1 5

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 126

Trp Tyr Glu Met Gly
1 5

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 127

Tyr Tyr His Met Ser
1 5

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 128

Tyr Tyr Met Met Val
1 5

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 129

His Tyr Arg Met Ser
1 5

<210> 130
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 130

Arg Tyr Glu Met Tyr
1 5

<210> 131

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 131

Phe Tyr Ala Met His
1 5

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 132

Tyr Tyr Glu Met Asp
1 5

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 133

Asp Tyr Arg Met Gln
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 134

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 135

Tyr Tyr His Met Ser
1 5

<210> 136
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 136

His Tyr Arg Met Ser
1 5

<210> 137
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 137

Arg Tyr Ile Met His
1 5

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 138

Pro Tyr Phe Met Gly
1 5

<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 139

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 140
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 140

Asp Tyr Ala Met Lys
1 5

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 141

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 142
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 142

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 143

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 144
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 144

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 145

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 146

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 147

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 148
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 148

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 149

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 150
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 150

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 151

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 152

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 153

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 154

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 155
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 155

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 156

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 157
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 157

Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 158

Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 159

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 160

Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 161
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 161

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 162

Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Gly Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 163

Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 164

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Gly His Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 165

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 166

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 167

Gly Ile Val Pro Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 168

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 169

Val Ile Val Pro Ser Gly Gly Asn Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 170

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 171

Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 172

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 173

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 174

Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 175

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 176

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 177

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 178

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 179

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 180

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 181

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 182

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 183

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 184

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 185

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 186
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 186

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 187

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 188
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 188

Asp Lys Trp Ala Val Met Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
Val
1 5 10 15

<210> 189
<211> 14
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 189

His Thr Ala Ala Arg Pro Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 190
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 190

Thr Glu Gly Pro Leu Ser Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 191

Ala Ala Ser Pro Val Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 192

Gly Gly Gly Ala Tyr Arg Asn Asn Trp Trp Gly Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 193

Gly Phe Ile Ala Ala Arg Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 194
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 194

Glu Gly Leu Leu Trp Phe Gly Glu Asn Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 195

Thr Glu Gly Pro Leu Ser Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 196

Glu Gly Leu Leu Trp Phe Gly Glu Asn Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 197

Gly Ser Tyr Asp Tyr Ile Trp Gly Phe Tyr Ser Asp His
1 5 10

<210> 198
<211> 18
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 198

Asn Pro Gln Tyr Ser Gly Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Asp Gly Ala Phe
1 5 10 15

Asp Ile

<210> 199
<211> 19
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 199

Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg Pro Tyr Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Tyr

<210> 200
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 200

Asp Leu Phe Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Lys Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 201
<211> 19

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 201

Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn Asp
Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 202
<211> 20
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 202

Gly Thr Pro Lys Trp Glu Leu Leu Leu Arg Ser Ile Tyr Ile Glu
Asn
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 203
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 203

Asp Ser Ser Gly Ser Pro Asn Pro Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 204

<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 204

Glu Arg Arg Ser Ser Ser Arg Ala Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
Val
1 5 10 15

<210> 205
<211> 21
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 205

Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ile Ala Ala Arg Arg Ala Pro Thr Gly
Tyr
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 206

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 207
<211> 19
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 207

Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg Pro Tyr Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Tyr

<210> 208
<211> 19
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 208

Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn Asp Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 209

Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 210
<211> 20
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 210

Glu Gly Pro Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Gly Leu Arg Gln Tyr
1 5 10 15

His Phe Asp Tyr
20

<210> 211
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 211

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 212
<211> 21
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 212

Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Ser Arg Arg Phe Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 213
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 213

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 214

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ser Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 215

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Met Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 216

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gly Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 217

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asn Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 218
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 218

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asp Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 219
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 219

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gln Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 220
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 220

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Thr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 221
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 221

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ala Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 222
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 222

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Glu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 223
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 223

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 224
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 224

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 225
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 225

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Lys Trp Ala Val Met Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 226
<211> 111

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 226

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Leu Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asn
85 90 95

Arg Asn Phe Tyr Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 227
<211> 140
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 227

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Ser Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Thr Ala Ala Arg Pro Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 228
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 228

Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Gly Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 229
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 229

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Leu Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Glu Gly Pro Leu Ser Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 230
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 230

Gln Cys Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Asn Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Lys Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Ile
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Arg Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 231
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 231

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Phe Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ala Ser Pro Val Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 232

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Thr Phe Ser Leu Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 233

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ala Tyr Arg Asn Asn Trp Trp Gly Gly Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Leu Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 234
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 234

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
85 90 95

Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 235
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 235

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Phe Ile Ala Ala Arg Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 236
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 236

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Asp Lys Tyr
Val
20 25 30

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr His Thr
Val
65 70 75
80

Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Ser Thr Ala
Gly
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 237
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 237

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Leu Trp Phe Gly Glu Asn Ala Phe Asp Ile
Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 238
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 238

Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Gly
Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 239
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 239

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Leu Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Glu Gly Pro Leu Ser Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 240
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 240



Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Asp Lys Tyr
Val
20 25 30

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr His Thr
Val
65 70 75
80

Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Ser Thr Ala
Gly
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 241
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 241

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Leu Trp Phe Gly Glu Asn Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 242
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 242

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Thr Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asn Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Met Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Arg Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asn Thr Ala Thr Leu Ser Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Leu
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ile Val
Ile
85 90 95

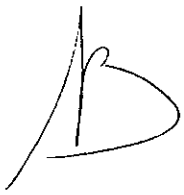
Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 243
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 243

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Met Gly Ser Tyr Asp Tyr Ile Trp Gly Phe Tyr Ser Asp His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 244
<211> 105
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 244

Gln Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr
Asn
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Ala Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Gly Asn Val Val
Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 245
<211> 144
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 245

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Glu Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Gly Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Gln Tyr Ser Gly Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Asp Gly
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 246
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 246

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Arg Gly Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 247
<211> 145
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 247

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg
Pro
100 105 110

Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
Lys
130 135 140

Ser
145

<210> 248
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 248

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ser Leu Val Ile Cys
35 40 45

Glu Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Ile
85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 249
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 249

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Gly His Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Phe Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Lys Gly Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 250

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala
Arg
85 90 95

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 251
<211> 145
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 251

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn
100 105 110

Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser
145

<210> 252
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 252

Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Glu Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Ser Trp Phe Gln Gln Leu Pro Gly Ser Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Asp His Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Gln Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 253
<211> 146
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 253



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Glu Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Pro Lys Trp Glu Leu Leu Leu Arg Ser Ile Tyr Ile
100 105 110

Glu Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser
145

<210> 254

<211> 112
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 254

Gln Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Pro Ser Leu Pro Val Asn Pro
1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile His Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75
80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 255
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Pro Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Ser Ser Gly Ser Pro Asn Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Pro Lys Ser
130 135

<210> 256
<211> 113

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 256

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro
1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His
20 25 30

Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Ser Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

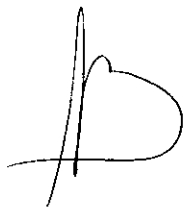
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Pro Leu Glu Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 257
<211> 142
<212> PRT



<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 257

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Glu Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Arg Ser Ser Ser Arg Ala Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 258
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 258

Gln Ser Val Leu Ile Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ile Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Asn Ser Asn Phe Gly Ser
Asn
20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Asp Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
Gln
65 70 75
80

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr His Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
Leu
85 90 95

Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 259
<211> 147
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 259

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Arg Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Val Pro Ser Gly Gly Asn Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ile Ala Ala Arg Arg Ala Pro Thr
100 105 110

Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140

Ser Lys Ser
145

<210> 260
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 260

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 261
<211> 143

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 261

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 262
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 262

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Arg Gly Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 263
<211> 145
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 263

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg Pro
100 105 110

Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser
145

<210> 264
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 264

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala
Arg
85 90 95

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 265

<211> 145
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 265

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn
100 105 110

Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
Lys
130 135 140

Ser
145

<210> 266
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 266

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asp Ile Gly
Asn
20 25 30

Ala Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu
Leu
35 40 45

Ile Ser Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr
Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 267
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 267

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

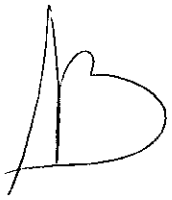
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys



115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 268
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 268

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Ser Ile Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 269
<211> 146
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 269

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Phe Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Pro Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Gly Leu Arg
100 105 110

Gln Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
Ser
130 135 140

Lys Ser
145

<210> 270
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 270

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser
Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr
Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 271
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 271

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 272
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 272

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Val
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Tyr
Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 273
<211> 147
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 273

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Ser Arg Arg Phe Asp
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val



115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
130 135 140

Ser Lys Ser
145

<210> 274
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 274

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 275
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 275

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
        115   120   125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 276
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 276

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1   5   10   15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
            20   25   30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
        35   40   45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
    50   55   60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65   70   75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
                85   90   95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 277
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 277

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

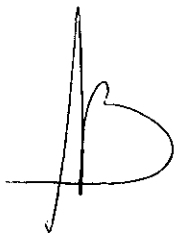
Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ser Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110



Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 278
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 278

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg

100 105

<210> 279
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 279

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Met Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 280
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 280

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 281
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 281

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gly Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 282
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 282

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 283

<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 283

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asn Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

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

130 135 140

<210> 284
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 284

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 285
<211> 143
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 285

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asp Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 286
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 286

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 287
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 287

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gln Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 288

<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 288

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 289
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 289

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Thr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 290
<211> 108
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 290

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 291
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 291



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ala Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 292
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 292

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

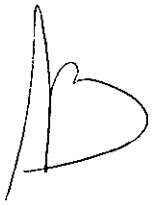
Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 293
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 293



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Glu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 294
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 294

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Met Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 295

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 296

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 298

<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 299

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 300

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Val
1 5 10

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 301

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 302
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 302

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Tyr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 303
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 303

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 305

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 306
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 306

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 307

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 308
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 308

Arg Ala Ser Arg Thr Ile Ser Phe Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 309

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 310
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 310

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 311

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 312

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 313

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 314
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 314

Arg Ala Ser Arg Ser Ile Ala Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 315

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Arg Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 316

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 317

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 318

Arg Ala Ser Arg Asp Ile Ser Val Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 319

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 320

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 321
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 321

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu
Asp
1 5 10 15

<210> 322
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 322

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 323

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asp Asp Asp Leu Ile
1 5 10

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 324

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 325

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 326

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 327
<211> 11

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 327

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 328

Arg Thr Ser Gln Thr Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 329

Arg Ala Ser Arg Gly Ile Gly Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 330
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 330

Arg Thr Ser Gln Gly Ile Asn His Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 331
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 331

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Val Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 332

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 333
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 333

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 334

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 335
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 335

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 336
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 336

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 337
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 337

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 338

<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 338

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 339
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 339

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 340
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 340

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ala
1 5 10

<210> 341
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 341

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 342
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 342

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 343

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 344

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 345
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 345

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Tyr Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 346
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 346

Arg Thr Arg Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 347
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 347

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 348

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 349

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Phe Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 350
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 350

Arg Thr Ser Arg Arg Ile Gly Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 351
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 351

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 352

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 353
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 353

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 354
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 354

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 356
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 356

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 357
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 357

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 358

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 359
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 359

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Ser
1 5 10

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 360

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 362
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 362

Arg Thr Ser Gln Asn Ile Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 363

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asp Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 364
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 364

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 365

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 366
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 366

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Val Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 367
<211> 11
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 368
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 368

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu
Asp
1 5 10 15

<210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 369

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 370

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 371

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 372

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 373

Asn Ala Phe Ser Met Glu Arg
1 5

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 374

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 375

Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 376
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 376

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 377
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 377

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 378

<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 378

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 379

Gly Ala Tyr Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 380

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 381

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg
1 5

<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 382

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 383
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 383

Gly Gly Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 384
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 384

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Thr
1 5

<210> 385
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 385

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 387
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 387

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 388
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 388

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 389

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 390

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 391
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 391

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 392

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 393
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 393

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 394
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 394

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 395

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 396
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 396

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 397
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 397

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 399

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 400
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 400

Asp Ala Ser Asn Leu
1 5

<210> 401
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 401

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 402
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 402

Gly Ala Ala Thr Leu Gln Thr
1 5

<210> 403
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 403

Ala Thr His Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 404
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 404

Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 405
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 405

Ala Ala Ser Glu Leu Gln Thr
1 5

<210> 406
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 406

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 407
<211> 7
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 407

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Thr
1 5

<210> 408
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 408

Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser
1 5

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 409

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 410

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 411
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 411

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 412

Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 413
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 413

Tyr Gly Val Gly Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 414
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 414

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 415

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 417

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 418
<211> 7

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 418

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 419

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 420
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 420

Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 421

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 422

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 423

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 424
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 424

Val Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 425
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 425

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 426

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 427
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 427

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 428

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr
1 5

<210> 429

<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 429

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 430
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 430

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 431
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 431

Ala Thr Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 432
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 432

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 433
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 433

Gly Ala Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 434
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 434

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 435

His Ala Ser Thr Arg Ala Tyr
1 5

<210> 436
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 436

Gly Ala Ser Gln Leu Glu Ser
1 5

<210> 437
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 437

Gly Val Ser Ser Leu His Arg
1 5

<210> 438
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 438

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 439

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 440
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 440

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 441
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 441

Gly Gly Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 442
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 442

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 443
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 443

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 444
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 444

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Trp Thr
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 445

Gln Gln Thr Phe Ser Thr Pro Asn Thr
1 5

<210> 446
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 446

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Trp Thr
1 5

<210> 447
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 447

Gln Gln Ser Tyr Thr Arg Trp Thr
1 5

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 448

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

<210> 449
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 449

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val
1 5

<210> 450
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 450

Gln Gln Ala Asp Gly Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 451
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 451

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 452
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 452

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 453

Gln Gln Ser Phe Thr Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 454
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 454

Gln Gln Ser Tyr Gly Thr Pro Val
1 5

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 455

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 456

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 457
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 457

Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Leu Phe Thr
1 5

<210> 458
<211> 9
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 458

Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 459

Gln Gln Ser His Thr Pro Pro Lys Thr
1 5

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 460

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 461

Gln Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 462

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 463

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 464

Gln Gln Ser Phe Ser Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 465

Gln Ala Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val
1 5

<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 466

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 467

Gln Gln Thr Phe Ser Thr Pro Asn Thr
1 5

<210> 468
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 468

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 469
<211> 9

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 469

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 470

Gln Gln Ser His Ser Ile Pro Pro Thr
1 5

<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 472

Gln Gln Ser Tyr Ser Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 473
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 473

Gln Gln Ser Tyr Asn Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 474
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 474

Gln Gln Tyr Val Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 475

Gln His Tyr Leu Tyr Ala Pro Tyr Ser
1 5

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 476

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 477

Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 478

Gln Gln Ser Phe Ala Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 479
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 479

Gln Glu Ser Phe Thr Asn Val Tyr Asn
1 5

<210> 480

<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 480

Gln Gln Thr Tyr Thr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 481
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 481

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 482
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 482

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 483

Leu Gln Asp Tyr Glu Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 484

Gln His Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 485

Gln Ala Trp Asp Ser Tyr Thr Val Val
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 486

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 487

Gln Gln Ser His Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 488

Gln Gln Gly Tyr Thr Thr Pro Val Thr
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 489

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 490

Gln Ala Trp Gly Lys Arg Asn Val Val
1 5

<210> 491
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 491

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 492

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 493

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 494

Gln Gln Ser Tyr Ser Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 495

Gln Gln Ala Phe Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 496

Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 497
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 497

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gln Thr
1 5

<210> 498
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 498

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Thr
1 5

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 499

Leu Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 500

Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 501

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 502

Gln Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 503
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 503

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 504
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 504

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 505

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 506
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 506

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 507
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 507

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 508
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 508

Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 509
<211> 11
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 509

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Phe Val
1 5 10

<210> 510
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 510

Gln Gln Phe Tyr Asp Trp Pro Ala His Thr
1 5 10

<210> 511
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 511

Gln Gln Ser Tyr Asn Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 512

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 513

Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro Gln Tyr Thr
1 5 10

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 514

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 515

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro His Thr
1 5

<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 516

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 517
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 517

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 518
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 518

Met Gln Ala Leu Gln Arg Arg Thr
1 5

<210> 519
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 519

Leu Tyr Gln Met Thr
1 5

<210> 520
<211> 5

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 520

Pro Tyr Pro Met Gln
1 5

<210> 521
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 521

Lys Tyr Phe Met Gly
1 5

<210> 522
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 522

Arg Tyr His Met Val
1 5

<210> 523
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 523

Arg Tyr Arg Met Val

1 5

<210> 524
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 524

Tyr Tyr Pro Met Gln
1 5

<210> 525
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 525

Leu Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 526
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 526

His Tyr Phe Met Thr
1 5

<210> 527
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 527

Leu Tyr Glu Met Leu
1 5

<210> 528
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 528

Gly Tyr Trp Met Gly
1 5

<210> 529
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 529

Gly Tyr Phe Met Met
1 5

<210> 530
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 530

Ala Tyr Glu Met Trp
1 5

<210> 531

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 531

His Tyr Gly Met Val
1 5

<210> 532
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 532

Leu Tyr Pro Met Gln
1 5

<210> 533
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 533

Trp Tyr Lys Met Met
1 5

<210> 534
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 534

Glu Tyr Asp Met Met
1 5

<210> 535
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 535

Pro Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 536
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 536

Ser Tyr Pro Met Gly
1 5

<210> 537
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 537

Asp Tyr Asp Met Glu
1 5

<210> 538
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 538

Tyr Tyr Thr Met Leu
1 5

<210> 539
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 539

Ala Tyr Met Met Ile
1 5

<210> 540
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 540

Trp Tyr Ser Met Gly
1 5

<210> 541
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 541

Ala Tyr Thr Met Trp
1 5

<210> 542
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 542

Pro Tyr Pro Met Gln
1 5

<210> 543
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 543

Leu Tyr Leu Met His
1 5

<210> 544
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 544

Trp Tyr Glu Met Ser
1 5

<210> 545
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 545

Met Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 546
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 546

Ala Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 547
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 547

Leu Tyr Arg Met Phe
1 5

<210> 548
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 548

Asn Tyr Asp Met Met
1 5

<210> 549
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 549

Gln Tyr Gly Met Gln
1 5

<210> 550
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 550

Asn Tyr Trp Met Met
1 5

<210> 551
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 551

Thr Tyr Glu Met Tyr
1 5

<210> 552
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 552

Met Tyr His Met Asn
1 5

<210> 553
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 553

Trp Tyr Thr Met Gly
1 5

<210> 554
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 554

Gln Tyr Ala Met His
1 5

<210> 555
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 555

Leu Tyr Asn Met Thr
1 5

<210> 556
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 556

Gln Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 557
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 557

Trp Tyr Tyr Met Gly
1 5

<210> 558
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 558

Leu Tyr Ser Met Tyr
1 5

<210> 559
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 559

Ser Tyr Ala Met Val
1 5

<210> 560
<211> 5
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 560

Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 561
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 561

Asn Tyr Pro Met Asp
1 5

<210> 562
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 562

Gln Tyr Lys Met Leu
1 5

<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 563

Trp Tyr Arg Met Asp
1 5

<210> 564
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 564

Asp Tyr Thr Met Trp
1 5

<210> 565
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 565

Trp Tyr Gln Met Met
1 5

<210> 566
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 566

Ser Tyr Met Met His
1 5

<210> 567
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 567

Trp Tyr Pro Met Thr
1 5

<210> 568
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 568

Ser Tyr His Met Met
1 5

<210> 569
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 569

Leu Tyr Arg Met Phe
1 5

<210> 570
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 570

Ala Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 571
<211> 5

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 571

Glu Tyr Asp Met Ala
1 5

<210> 572
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 572

Ala Tyr Gln Met Ala
1 5

<210> 573
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 573

Trp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 574
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 574

Tyr Tyr Gln Met Gly

1 5

<210> 575
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 575

Trp Tyr Pro Met Gln
1 5

<210> 576
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 576

Trp Tyr Thr Met His
1 5

<210> 577
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 577

Ser Tyr Pro Met Gly
1 5

<210> 578
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 578

Leu Tyr Asp Met Thr
1 5

<210> 579
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 579

Val Tyr Leu Met His
1 5

<210> 580
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 580

Arg Tyr Ile Met Trp
1 5

<210> 581
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 581

Asp Tyr Thr Met Tyr
1 5

<210> 582

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 582

Gly Tyr Asp Met Met
1 5

<210> 583
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 583

Trp Tyr Pro Met Tyr
1 5

<210> 584
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 584

Arg Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 585
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 585

Tyr Tyr His Met Trp
1 5

<210> 586
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 586

Phe Tyr Lys Met Ile
1 5

<210> 587
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 587

Gln Tyr Leu Met Met
1 5

<210> 588
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 588

Leu Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 589
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 589

Leu Tyr Ala Met Trp
1 5

<210> 590
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 590

Gly Tyr Ile Met His
1 5

<210> 591
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 591

Met Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 592
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 592

Leu Tyr Ile Met Gly
1 5

<210> 593
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 593

Tyr Tyr Thr Met Ile
1 5

<210> 594
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 594

Gly Ile Trp Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 595
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 595

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 596
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 596

Val Ile Gly Ser Ser Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 597
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 597

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 598
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 598

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 599
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 599

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 600
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 600

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 601
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 601

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Met Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 602
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 602

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 603
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 603

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 604
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 604

Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 605
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 605

Tyr Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 606
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 606

Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 607
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 607

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 608
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 608

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 609
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 609

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 610
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 610

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 611
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 611

Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 612

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 612

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 613
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 613

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 614
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 614

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Val Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 615
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 615

Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 616
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 616

Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 617
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 617

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 618
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 618

Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Phe Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 619
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 619

Arg Ile Trp Pro Ser Gly Gly Val Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 620
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 620

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Met Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 621
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 621

Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 622
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 622

Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Pro Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 623
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 623

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 624
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 624

Ser Ile Arg Ser Ser Gly Gly Ala Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 625
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 625

Gly Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 626
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 626

Gly Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 627
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 627

Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Val Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 628
<211> 16
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 628

Trp Ile Tyr Phe Gly Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
Gly
1 5 10 15

<210> 629
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 629

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 630
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 630

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 631

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 631

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 632
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 632

Trp Ile Val Ser Ser Gly Gly Leu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 633
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 633

Arg Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 634
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 634

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 635
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 635

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 636
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 636

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 637
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 637

Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 638
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 638

Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 639
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 639

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 640
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 640

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 641
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 641

Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 642
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 642

Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Gln Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 643
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 643

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 644
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 644

Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Pro Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 645
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 645

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 646
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 646

Tyr Ile Val Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 647
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 647

Val Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 648
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 648

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 649
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 649

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 650
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 650

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 651
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 651

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 652
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 652

Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 653
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 653

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 654
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 654

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 655
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 655

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 656
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 656

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 657
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 657

Val Ile Ser Ser Ser Gly Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 658
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 658

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Pro Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 659
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 659

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 660
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 660

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 661
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 661

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 662
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 662

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 663
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 663

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 664
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 664

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 665
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 665

Trp Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 666
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 666

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 667
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 667

Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 668
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 668

Gly Ile Arg Ser Ser Gly Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 669
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 669

Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr
1 5 10

<210> 670
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 670

Asp Asp Tyr Gly Gly Lys Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 671
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 671

Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr
1 5 10

<210> 672
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 672

Glu Met Ala Thr Ile Ala Gly Gln Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 673
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 673

Asp Ala Val Gly Ile Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 674
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 674

Leu Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Val Gly Phe Glu Tyr
1 5 10

<210> 675
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 675

Asp Leu Asp Leu Gly Ile Leu Asp Tyr
1 5

<210> 676
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 676

Asp Ser Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 677
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 677

Ser Phe Ser Gly Phe Gly Glu Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 678
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 678

Asp Asp Glu Ile Ala Ala Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 679
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 679

Glu Val Ala Gly Thr Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 680
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 680

Gly Asn Ser Ser Ser Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 681
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 681

Val Asp Tyr Thr Gly Asp Gly Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 682
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 682

Glu Val Gly Ala Ala Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 683
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 683

Gly Ser Pro Trp Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 684
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 684

Asp Gln Val Ala Ala Ala Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 685
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 685

Ala Ser Gly Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 686
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 686

Asp Asp Trp Asn Val Gly Met Asp Val
1 5

<210> 687
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 687

Gln Gly Leu Leu Thr Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 688
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 688

Val Asp Thr Ala Met Ala Met Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 689
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 689

Gly Thr Val Gly Ala Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 690
<211> 13
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 690

Asp Pro Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 691
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 691

Thr Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Glu Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 692
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 692

Asp Asp Tyr Gly Gly Lys Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 693
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 693

Asp Thr Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 694
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 694

Thr Ser Ile Thr Thr Val Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 695
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 695

Val Ala Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 696
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 696

Gly Tyr Leu Gly Tyr
1 5

<210> 697
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 697

Glu Tyr Pro Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 698
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 698

Asp Ile Tyr Tyr Tyr Asn Trp Gly Pro Ser His Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

<210> 699
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 699

Asp Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 700
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 700

Gly Ser Tyr Ser Asp Tyr Gly Val Phe Glu Ser
1 5 10

<210> 701
<211> 10

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 701

Glu Gln Pro Gly Ile Ala Ala Leu Gln Phe
1 5 10

<210> 702
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 702

Ile Thr Thr Val Thr Thr Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 703
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 703

Leu Gly Gly Pro Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 704
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 704

Gly Gly Trp Leu Ala Gly Gly Glu Leu Leu Asn

1 5 10

<210> 705
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 705

Asp Thr Gly Phe Trp Ser Ala Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 706
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 706

Glu Glu Gln Gln Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 707
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 707

Thr Thr Val Thr Thr Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 708
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 708

Asp Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Asp Val
1 5

<210> 709
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 709

Met Asn Leu Gly Gly Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 710
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 710

Asp Leu Lys Trp Gly Gly Arg Gly Ser Pro Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 711
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 711

Asp Thr Ser Gly Ser Tyr Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 712
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 712

Ala Pro Trp Phe Gly Glu Leu Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 713
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 713

Gly Trp Ala Pro Gly Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 714
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 714

Ser Ala Asp Thr Ala Met Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 715
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 715

Asp Arg Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 716
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 716

Leu Val Ala Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 717
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 717

Glu Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly Gly Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 718
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 718

Asp Gly Tyr His Tyr Gly Asp Tyr Thr Tyr Phe Gln His
1 5 10

<210> 719
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 719

Glu Tyr Pro Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 720
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 720

Glu Ala Ile Ser Ser Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 721
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 721

Trp Ala Gly Trp Ile Ala Ala Ala Asp Tyr
1 5 10

<210> 722
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 722

His Asn Trp Asn Asp Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 723
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 723

Asp Leu Ser Asn Gly Asp Asp Val Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 724
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 724

Gly Ser Pro Trp Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 725
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 725

Ser Ser Gly Trp Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 726
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 726

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 727
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 727

Asp Asp Trp Asn Val Gly Met Asp Val
1 5

<210> 728
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 728

Thr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 729
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 729

Pro Gly Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 730
<211> 10
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 730

Glu Leu Glu Gly Leu Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 731
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 731

Asp His Leu Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 732
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 732

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 733
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 733

Trp Ala Asp Tyr Gly Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 734
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 734

Gly Asp Asp Tyr Leu Trp Glu Ala Ala Val Tyr
1 5 10

<210> 735
<211> 14
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 735

Asp Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Pro Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 736
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 736

Asp Arg Val Asp Leu Gly Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 737
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 737

Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr
1 5 10

<210> 738
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 738

Gln Pro Met Ile Ser Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 739
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 739

Tyr Arg Val Gly Val Ala Ala Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 740
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 740

Asp Ala Pro Gly Val Gly Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 741
<211> 11

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 741

Pro Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 742
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 742

Glu Ser Ser Gly Val Ala Ala Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 743
<211> 18
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 743

Asp Gly Ser Arg Tyr Ser Tyr Gly Ser Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Ala

<210> 744
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 744

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Met
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Pro Gly Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75
80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 745
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 745

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Trp Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 746
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 746

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Lys Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Ser Thr Pro
85 90 95

Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 747
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 747

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Gly Lys Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 748
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 748

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 749
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 749

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Phe Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Ser Ser Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 750
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 750

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Arg Trp
85 90 95

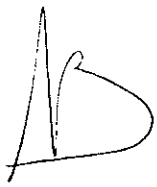
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 751
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 751

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

His Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Met Ala Thr Ile Ala Gly Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 752
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 752

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Ala Phe Ser Met Glu Arg Gly Val Pro Ser Thr Ile Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 753
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 753

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Arg Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Val Gly Ile Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 754
<211> 105
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 754

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Thr
20 25 30

Ser Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val
Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 755
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 755

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
Tyr
20 25 30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Val Gly Phe Glu Tyr Trp
Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 756
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 756

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Val Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Gly Phe Pro
85 90 95

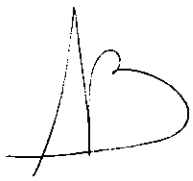
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
100 105

<210> 757
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 757

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp Leu Gly Ile Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 758
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 758

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 759
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 759

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Phe Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Met Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 760
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 760

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Tyr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 761
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 761

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu
Tyr
20 25 30

Glu Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Ser Gly Phe Gly Glu Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 762
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 762

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Glu Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Thr Thr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 763
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 763

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Glu Ile Ala Ala Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 764
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 764

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ile
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Tyr Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Thr Pro
85 90 95

Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 765
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 765

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Phe Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Val Ala Gly Thr Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 766
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 766

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 767
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 767

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Glu Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Gly Gly Asn Ser Ser Ser Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 768
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 768

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 769
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 769

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Tyr Thr Gly Asp Gly Leu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 770
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 770

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Leu
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 771
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 771

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu
Tyr
20 25 30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Val Gly Ala Ala Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 772
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 772

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Arg Thr Ile Ser Phe
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 773
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 773

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Lys Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Ser Pro Trp Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 774
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 774

Gln Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Ala Ala Ser Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Thr Pro Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 775
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 775

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Asp Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Val Ala Ala Ala Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 776
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 776

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 777
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 777

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Gly Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 778
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 778

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 779
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 779

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Trp Asn Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 780
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 780

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
35 40 45

Ile His Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Val Arg
100 105

<210> 781
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 781

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Leu Leu Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 782
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 782



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

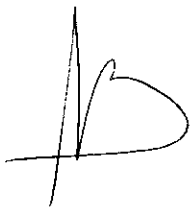
Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 783
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 783

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Thr Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Thr Ala Met Ala Met Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

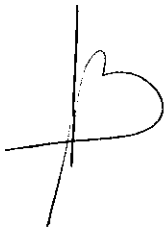
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 784
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 784



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Ala Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Asp Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 785
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 785

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Met Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Val Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Val Gly Ala Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 786
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 786

Gln Tyr Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Arg Tyr Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Phe
35 40 45

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val
85 90 95

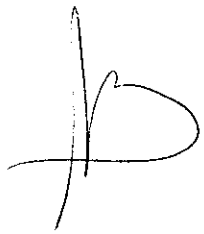
Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 787
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 787

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 788
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 788

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 789
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 789

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Glu Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

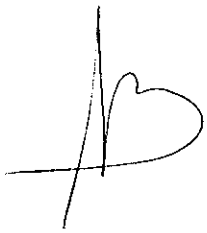
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 790
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 790



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Lys Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Ser Thr Pro
85 90 95

Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 791
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 791

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Gly Lys Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

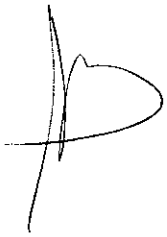
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 792
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 792



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Ser Val
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Thr Lys
100 105

<210> 793
<211> 134
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 793

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Phe Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130

<210> 794
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 794

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Arg Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro
85 90 95

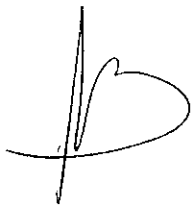
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 795
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 795

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Glu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Trp Pro Ser Gly Gly Val Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Thr Ser Ile Thr Thr Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

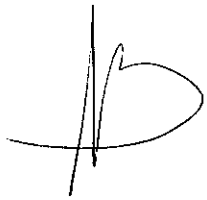
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 796
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 796



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ile Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Leu Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 797
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 797

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Met Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

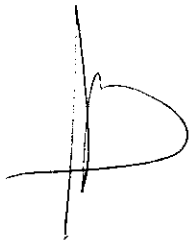
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 798
<211> 113
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 798



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
20 25 30

Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75
80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

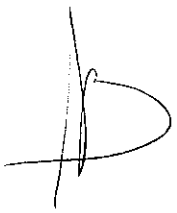
Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val His Ile
100 105 110

Lys

<210> 799
<211> 131
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 799



Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Gly Tyr Leu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser
130

<210> 800
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 800

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Thr Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asp Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 801
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 801

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Arg Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Pro Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Pro Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 802
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 802

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asp Asp
20 25 30

Asp Leu Ile Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ile Pro
85 90 95

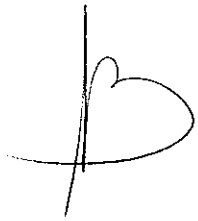
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ser Lys
100 105

<210> 803
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 803

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Tyr Tyr Tyr Asn Trp Gly Pro Ser His Tyr Phe Asp
100 105 110

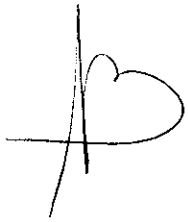
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 804
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 804



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Ser Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 805
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 805

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Arg Ser Ser Gly Gly Ala Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 806
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 806

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ile Ile Asn Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Leu Tyr Ala Pro
85 90 95

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 807
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 807

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ser Tyr Ser Asp Tyr Gly Val Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

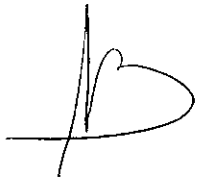
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 808
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 808



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 809
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 809

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Glu Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Ser Ser Gly Gly Met Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gln Pro Gly Ile Ala Ala Leu Gln Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 810
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 810

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln His Arg Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ala Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Gly Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro
85 90 95

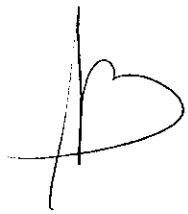
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 811
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 811

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

His Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Val Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Thr Thr Val Thr Thr Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 812
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 812

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Thr Ile Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Glu Ala Pro Lys Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr His Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ala Phe Pro
85 90 95

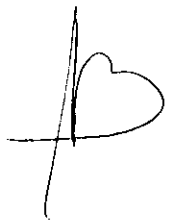
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr
100 105

<210> 813
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 813

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Tyr Phe Gly Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75
80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Leu Gly Gly Pro Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 814
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 814



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Arg Gly Ile Gly Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Arg Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Ser Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Phe Thr Asn Val
85 90 95

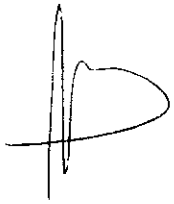
Tyr Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 815
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 815

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Trp Leu Ala Gly Gly Glu Leu Leu Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 816
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 816

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ile Asn His
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu
35 40 45

Val Phe Ala Ala Ser Glu Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
100 105

<210> 817
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 817

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Asn Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Phe Trp Ser Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 818
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 818

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Val
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln His Lys Ser Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asp Val Gln Ile Arg
100 105

<210> 819
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 819

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Gln Gln Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 820
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 820

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Thr Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Val Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 821
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 821

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Val Ser Ser Gly Gly Leu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Thr Val Thr Thr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 822
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 822

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn
20 25 30

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Thr Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Asp Tyr Glu Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 823
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 823

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 824
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 824



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ile
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Gly Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 825
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 825

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Met Asn Leu Gly Gly Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 826
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 826

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Lys Tyr Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Tyr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

<210> 827
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 827

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Lys Trp Gly Gly Arg Gly Ser Pro Asp Trp Tyr Phe
100 105 110

Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 828
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 828



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 829
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 829

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Pro Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Thr Ser Gly Ser Tyr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 830
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 830

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 831
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 831

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Lys Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Pro Trp Phe Gly Glu Leu Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 832
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 832

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Val Gly Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Thr Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 833
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 833

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Arg Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Trp Ala Pro Gly Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 834
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 834

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 835
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 835

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Asp Thr Ala Met Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

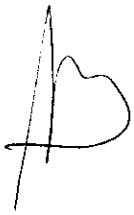
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 836
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 836



Gln Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ala Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Phe Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Gly Thr Gln Val Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Gly Lys Arg Asn Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 837
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 837

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Gln Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 838
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 838



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

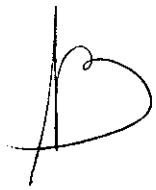
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 839
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 839

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
Tyr
20 25 30

Met Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Val Ala Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 840
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 840

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 841
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 841

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Pro Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Gln Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Glu Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 842
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 842

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Leu
85 90 95

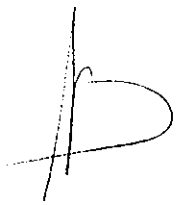
Arg Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys
100 105

<210> 843
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 843

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

His Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr His Tyr Gly Asp Tyr Thr Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 844
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 844

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Thr Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asp Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 845
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 845

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Arg Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Pro Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Pro Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 846
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 846

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Tyr
20 25 30

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Thr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 847
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 847

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Ile Ser Ser Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 848
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 848

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Thr Arg Gln Ser Ile Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 849
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 849

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Ala Gly Trp Ile Ala Ala Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 850
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 850

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
100 105

<210> 851
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 851

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Asn Trp Asn Asp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 852
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 852

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 853
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 853

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Asn Gly Asp Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 854
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 854



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Phe
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Val Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Tyr Ser Ala Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr
100 105

<210> 855
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 855

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
Tyr
20 25 30

Gln Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Ser Pro Trp Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 856
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 856

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Glu
1 5 10 15

Gly Asp Met Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Arg Ile Gly Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 857
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 857

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Thr Ser Ser Gly Trp Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 858
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 858

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Val
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
85 90 95

Thr Arg Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 859
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 859

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ser Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 860
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 860

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Thr
Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 861
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 861

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Ile Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Trp Asn Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 862
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 862

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
Asn
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Ala Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Val Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu
Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Leu Gly Thr Lys Val Glu Val Arg
100 105

<210> 863
<211> 141
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 863

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu
Tyr
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Ile Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Ala Phe
Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 864
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 864

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
35 40 45

Ile His Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 865
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 865

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val
Tyr
            20   25   30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Pro Gly Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
Thr
            100   105   110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
Pro
        115   120   125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 866
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 866

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 867
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 867

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg
Tyr
20 25 30

Ile Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Glu Gly Leu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 868
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 868

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser
Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Ser Phe
Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 869
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 869

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp
Tyr
            20   25   30

Thr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Lys Asp His Leu Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
Trp
            100   105   110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
        115   120   125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 870
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 870

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Arg
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 871
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 871

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Asp Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 872
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 872

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ile
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 873
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 873

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Pro Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Pro Thr Pro Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ala Asp Tyr Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 874
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 874

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg
Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn
Asn
20 25 30

Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
Arg
65 70 75
80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
Leu
85 90 95

Asn Gly Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 875
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 875

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg
Tyr
20 25 30

Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Asp Asp Tyr Leu Trp Glu Ala Ala Val Tyr Trp Gly
Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 876
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 876

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn
20 25 30

Asp Val Ala Trp Tyr Arg Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His His Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Leu Arg
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Asp Trp Pro
85 90 95

Ala His Thr Phe Ala Leu Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 877
<211> 140
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 877

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
Tyr
20 25 30

His Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Pro Leu Gly
Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 878
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 878

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ser Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Ser Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Trp Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 879
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 879

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe
Tyr
20 25 30

Lys Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Val Asp Leu Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 880
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 880

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Asn Ile Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Tyr Gln Ala Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Gly Val Ser Ser Leu His Arg Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Asp Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 881
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 881

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln
Tyr
20 25 30

Leu Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Thr Ala Val Ala Asp Asn Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 882
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 882

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
35 40 45

Ile His Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro
85 90 95

Gln Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 883
<211> 135
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 883

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Pro Met Ile Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 884
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 884

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 885
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 885

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu
Tyr
            20   25   30

Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Tyr Arg Val Gly Val Ala Ala Thr Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
            100   105   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
        115   120   125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 886
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 886

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Val Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

His Thr Phe Gly Gln Gly Ala Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 887
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 887

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly
Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Trp Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Pro Gly Val Gly Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 888
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 888

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Glu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Val
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Met Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Gly Ala Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Arg
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 889
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 889

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 890
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 890

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 891
<211> 136
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 891

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu
Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Met Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Gly Val Ala Ala Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 892
<211> 112
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 892

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr
Pro
1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
His
20 25 30

Ser Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
Lys
65 70 75
80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met
Gln
85 90 95

Ala Leu Gln Arg Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
Lys
100 105 110

<210> 893
<211> 144
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 893

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
Tyr
20 25 30

Thr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Ser Ser Gly Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Arg Tyr Ser Tyr Gly Ser Ile Tyr Tyr Tyr
Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
Ser
130 135 140

<210> 894
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 894

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 895
<211> 14
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 895

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
1 5 10

<210> 896
<211> 42
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n è a, c, g, o t

<400> 896
ggcggtctat tactatggtt cnnkgagctg aagtctaact ac
42

<210> 897
<211> 42
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n è a, c, g, o t

<400> 897
ggcggtctat tactatggnn kagggagctg aagtctaact ac
42

<210> 898
<211> 42
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> n è a, c, g, o t

<400> 898
ggcggtctat tactannktt cagggagctg aagtctaact ac
42

<210> 899
<211> 42
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(26)
<223> n è a, c, g, o t

<400> 899
ggcggtctat tactatggtt caggnnkctg aagtctaact ac
42

<210> 900
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 900

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 901
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 901

Gly Gly Leu Leu Leu Ala Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 902
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 902

Gly Gly Leu Leu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 903
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 903

Gly Gly Leu Leu Leu Asp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 904
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 904

Gly Gly Leu Leu Leu Glu Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 905
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 905

Gly Gly Leu Leu Leu Gly Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 906
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 906

Gly Gly Leu Leu Leu Lys Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 907
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 907

Gly Gly Leu Leu Leu Leu Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 908
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 908

Gly Gly Leu Leu Leu Met Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 909
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 909

Gly Gly Leu Leu Leu Pro Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 910
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 910

Gly Gly Leu Leu Leu Gln Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 911
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 911

Gly Gly Leu Leu Leu Arg Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 912
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 912

Gly Gly Leu Leu Leu Ser Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 913
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 913

Gly Gly Leu Leu Leu Thr Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 914
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 914

Gly Gly Leu Leu Leu Val Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 915
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 915

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ala Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 916
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 916

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Cys Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 917
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 917

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asp Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 918
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 918

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Glu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 919
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 919

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gly Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 920
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 920

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Lys Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 921
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 921

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Leu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 922
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 922

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Met Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 923
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 923

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asn Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 924
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 924

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Pro Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 925
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 925

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gln Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 926
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 926

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Arg Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 927
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 927

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ser Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 928
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 928

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Thr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 929
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 929

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Trp Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 930
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 930

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Tyr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 931
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 931

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Ala Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 932
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 932

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Cys Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 933
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 933

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Glu Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 934
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 934

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Phe Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 935
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 935

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Gly Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 936
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 936

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe His Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 937
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 937

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Lys Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 938
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 938

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Leu Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 939
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 939

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Met Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 940
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 940

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Pro Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 941
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 941

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Gln Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 942
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 942

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Ser Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 943
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 943

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Thr Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 944
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 944

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Val Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 945
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 945

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Trp Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 946
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 946

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Tyr Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 947
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 947

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Ala Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 948
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 948

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Cys Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 949
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 949

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Gly Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 950
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 950

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg His Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 951
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 951

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Lys Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 952
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 952

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Leu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 953
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 953

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Asn Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 954
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 954

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Pro Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 955
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 955

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Gln Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 956
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 956

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Arg Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 957
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 957

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Ser Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 958
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 958

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Thr Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 959
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 959

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Val Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 960
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 960

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Trp Leu Lys Ser Asn Tyr Phe
Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 961
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 961

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Tyr Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 962
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 962

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg

100 105

<210> 963
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 963

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Ala Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 964
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 964

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 965
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 965

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 966
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 966

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 967

<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 967

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Asp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
115 120 125

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

130 135 140

<210> 968
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 968

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 969
<211> 143
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 969

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20                  25                  30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65                  70                  75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Glu Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130                 135                 140
```

<210> 970
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 970

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 971
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 971

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Gly Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 972

<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 972

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 973
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 973

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Lys Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 974
<211> 108
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 974

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 975
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 975

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Leu Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 976
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 976

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 977
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 977

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Met Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 978
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 978

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 979
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 979

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Pro Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 980
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 980

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 981
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 981

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Gln Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 982
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 982

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 983
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 983

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Arg Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 984
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 984



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 985
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 985

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Ser Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

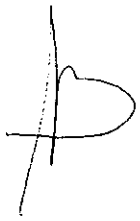
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 986
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 986



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 987
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 987

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Thr Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 988
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 988

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 989
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 989

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Val Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 990
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 990

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 991
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 991

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ala Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 992
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 992

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 993
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 993

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Cys Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 994
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 994

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 995
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 995

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asp Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 996
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 996

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 997
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 997

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Glu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 998
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 998

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 999
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 999

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Ala Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1000
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1000

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1001
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1001

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Cys Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1002
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1002

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1003
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1003

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Glu Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

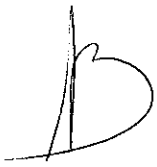
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1004
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1004



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1005
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1005

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Phe Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1006
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1006

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1007
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1007

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Gly Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1008
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1008

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1009
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1009

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe His Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1010
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1010

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1011
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1011

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Lys Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1012
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1012

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1013
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1013

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Leu Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1014
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1014

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1015
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1015

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Met Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1016
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1016

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1017
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1017

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Pro Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1018
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1018

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1019
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1019

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Gln Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1020
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1020

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1021
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1021

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Ala Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1022
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1022

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1023
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1023

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Cys Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1024
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1024

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1025
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1025

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1026
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1026

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1027
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1027

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Gly Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1028
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1028

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1029
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1029

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg His Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1030
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1030

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1031
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1031

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Lys Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1032
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1032

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1033
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1033

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Leu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1034
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1034

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1035
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1035

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Asn Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1036
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1036

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1037
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1037

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Pro Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1038
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1038

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1039
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1039

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Gln Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1040
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1040

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1041
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1041

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Arg Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1042
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1042

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1043
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1043

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Ser Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1044
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1044

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1045
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1045

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Thr Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1046
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1046

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1047
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1047

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Val Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1048
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1048

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1049
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1049

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Trp Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1050
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1050

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1051
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1051

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Arg Tyr Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1052
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1052

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1053
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1053

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Ser Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1054
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1054

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1055
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1055

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Thr Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1056
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1056

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1057
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1057

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Val Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1058
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1058

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1059
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1059

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Trp Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1060
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1060

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1061
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1061

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Phe Tyr Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1062
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1062

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1063
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1063

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gly Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1064
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1064

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1065
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1065

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Lys Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1066
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1066

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1067
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1067

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Leu Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1068
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1068

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1069
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1069

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Met Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1070
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1070

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp
Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val
Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1071
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1071

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asn Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1072
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1072

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1073
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1073

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Pro Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1074
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1074

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1075
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1075

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Gln Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1076
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1076

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1077
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1077

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Arg Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1078
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1078

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1079
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1079

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ser Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1080
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1080



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

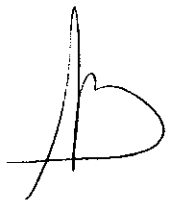
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1081
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1081

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Thr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

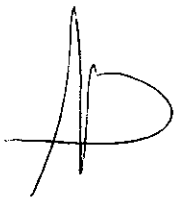
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1082
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1082



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1083
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1083

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala
Tyr
            20   25   30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Trp Arg Glu Leu Lys Ser Asn
Tyr
            100   105   110

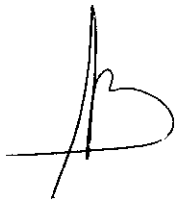
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1084
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1084



Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 1085
<211> 143
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1085

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Leu Trp Tyr Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1086
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1086

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1087
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1087

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 1088
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1088

Gln Gln Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1089
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1089

Ala Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 1090
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1090

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1091
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1091

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Asn Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 1092
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1092

Gly Gly Leu Leu Leu Trp Ala Arg Glu Leu Lys Ser Asn Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 1093
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1093

Arg Ala Gly Arg Ser Ile Ser Thr Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 1094
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1094

Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1095
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1095

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1096
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1096

Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1097
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1097

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1098
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1098

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1099
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1099

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1100
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1100

Gly Ala Ala Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1101
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1101

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1102
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1102

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1103
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1103

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1104
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1104

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1105
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1105

Gln Gln Ser Gln Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1106
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1106

Gln Gln Thr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 1107
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1107

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1108
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1108

Gln Gln Ser Phe Asn Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1109
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1109

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1110
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1110

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1111
<211> 5
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1111

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1112
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1112

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1113
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1113

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1114
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1114

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Gly Arg Ser Ile Ser Thr
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gln Ser Thr Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
100 105

<210> 1115
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1115

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1116
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1116

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser
20 25 30

Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ala Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75
80

Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Ser
85 90 95

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys
100 105

<210> 1117
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1117

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1118
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1118

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1119
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1120
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1120

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Val Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 1121
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1122
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1122

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75
80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Asn Ile
85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 1123
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1124
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1124

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 1125
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1125

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1126
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1126

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1127
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1127

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1128
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1128

Ile Tyr Ser Met His
1 5

<210> 1129
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1129

Val Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1130
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1130

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1131
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1131

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1132

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1132

Ile Tyr Ser Met His
1 5

<210> 1133
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1133

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1134
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1134

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1135
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1135

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1136
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1136

Ile Tyr Asp Met Ile
1 5

<210> 1137
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1137

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1138
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1138

Val Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1139
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1139

Ile Tyr Asp Met Thr
1 5

<210> 1140
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1140

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1141
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1141

Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1142
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1142

Arg Tyr Ser Met Arg
1 5

<210> 1143
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1143

Ile Tyr Ser Met Gln
1 5

<210> 1144
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1144

Val Tyr Ser Met Thr
1 5

<210> 1145
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1145

Ile Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 1146
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1146

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1147
<211> 6
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1147

His Tyr Met Gly Met Asn
1 5

<210> 1148
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1148

Thr Tyr Thr Met Arg
1 5

<210> 1149
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1149

Ile Tyr Asp Met Trp
1 5

<210> 1150
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1150

Ile Tyr Asn Met Ile
1 5

<210> 1151
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1151

Ile Tyr His Met Tyr
1 5

<210> 1152
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1152

Thr Tyr Ser Met Tyr
1 5

<210> 1153
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1153

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1154
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1154

Ile Tyr Asp Met Tyr
1 5

<210> 1155
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1155

Val Tyr Ser Met Trp
1 5

<210> 1156
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1156

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1157
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1157

Ile Tyr Gly Met Phe
1 5

<210> 1158
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1158

Ile Tyr Ser Met Phe
1 5

<210> 1159
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1159

Ile Tyr Ser Met Tyr
1 5

<210> 1160
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1160

Arg Tyr Ser Met Ile
1 5

<210> 1161
<211> 5
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1161

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1162
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1162

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1163
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1163

Lys Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 1164
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1164

Arg Tyr Gln Met His
1 5

<210> 1165
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1165

Pro Tyr Asn Met Tyr
1 5

<210> 1166
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1166

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1167
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1167

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1168
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1168

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1169
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1169

Met Tyr Gln Met Phe
1 5

<210> 1170
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1170

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1171
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1171

Arg Tyr Lys Met Tyr
1 5

<210> 1172
<211> 5

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1172

Arg Tyr Val Met Trp
1 5

<210> 1173
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1173

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1174
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1174

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1175
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1175

His Tyr Ile Met Met

1 5

<210> 1176
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1176

Lys Tyr Ser Met Ala
1 5

<210> 1177
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1177

Ile Tyr Phe Met Ser
1 5

<210> 1178
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1178

Gln Tyr Phe Met His
1 5

<210> 1179
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1179

Ile Tyr Thr Met Tyr
1 5

<210> 1180
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1180

Pro Tyr Leu Met Trp
1 5

<210> 1181
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1181

Ile Tyr Thr Met Met
1 5

<210> 1182
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1182

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1183

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1183

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1184
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1184

Arg Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 1185
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1185

Trp Tyr Met Met Gln
1 5

<210> 1186
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1186

Gln Tyr Met Met Met
1 5

<210> 1187
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1187

Val Tyr Ala Met Arg
1 5

<210> 1188
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1188

Pro Tyr Asn Met Met
1 5

<210> 1189
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1189

Val Tyr Ser Met His
1 5

<210> 1190
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1190

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1191
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1191

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1192
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1192

Leu Tyr Val Met Tyr
1 5

<210> 1193
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1193

Pro Tyr Asp Met Leu
1 5

<210> 1194
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1194

Gln Tyr Thr Met Val
1 5

<210> 1195
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1195

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1196
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1196

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1197
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1197

Pro Tyr Met Met Met
1 5

<210> 1198
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1198

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1199
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1199

Asn Tyr Ser Met Asp
1 5

<210> 1200
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1200

His Tyr Val Met Met
1 5

<210> 1201
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1201

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1202
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1202

Ile Tyr Leu Met Ile
1 5

<210> 1203
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1203

Tyr Tyr Ile Met Phe
1 5

<210> 1204
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1204

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1205
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1205

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1206
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1206

Thr Tyr Ala Met Val
1 5

<210> 1207
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1207

His Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 1208
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1208

Pro Tyr Thr Met Ile
1 5

<210> 1209
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1209

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1210
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1210

Ser Ile Tyr Pro Ser Arg Gly Met Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1211
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1211

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1212
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1212

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1213
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1213

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1214

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1214

Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1215
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1215

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1216
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1216

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1217
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1217

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1218
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1218

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1219
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1219

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1220
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1220

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1221
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1221

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gln Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1222
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1222

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1223
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1223

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1224
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1224

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1225
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1225

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1226
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1226

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1227
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1227

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1228
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1228

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1229
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1229

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1230
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1230

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Lys Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1231
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1231

Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1232
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1232

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1233
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1233

Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1234
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1234

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1235
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1235

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1236
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1236

Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1237
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1237

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1238
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1238

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1239
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1239

Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1240
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1240

Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1241
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1241

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1242
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1242

Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Ala Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1243
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1243

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1244
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1244

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1245
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1245

Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1246
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1246

Trp Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1247
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1247

Trp Ile Val Pro Gly Gly Val Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 1248
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1248

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1249
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1249

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1250
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1250

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1251
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1251

Ser Ile Ser Pro Gly Gly Gly Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys Cly
1 5 10 15

<210> 1252
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1252

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1253
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1253

Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1254
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1254

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 1255
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1255

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1256
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1256

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1257
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1257

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1258
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1258

Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1259
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1259

Ser Ile Arg Ser Ser Gly Gly Pro Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1260
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1260

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1261
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1261

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1262
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1262

Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1263
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1263

Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1264
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1264

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1265
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1265

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1266
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1266

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Glu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1267
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1267

Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
Cly
1 5 10 15

<210> 1268
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1268

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly His Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1269
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1269

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Lys Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1270
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1270

Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1271
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1271

Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1272
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1272

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1273
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1273

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1274
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1274

Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1275
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1275

Tyr Ile Val Ser Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1276
<211> 15
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1276

Trp Ile Tyr Ser Ser Arg Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 1277
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1277

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1278
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1278

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1279
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1279

Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1280
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1280

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1281
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1281

Arg Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1282
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1282

Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1283
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1283

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1284
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1284

Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1285
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1285

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1286
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1286

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1287
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1287

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1288
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1288

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1289
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1289

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1290
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1290

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1291
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1291

Gln Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 1292
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1292

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1293
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1293

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1294
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1294

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1295
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1295

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1296
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1296

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1297
<211> 13

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1297

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Met
1 5 10

<210> 1298
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1298

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1299
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1299

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1300
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1300

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1301
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1301

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1302
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1302

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1303
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1303

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1304
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1304

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1305
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1305

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1306
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1306

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1307
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1307

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1308

<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1308

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1309
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1309

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1310
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1310

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1311
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1311

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1312
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1312

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1313
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1313

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1314
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1314

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1315
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1315

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1316
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1316

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1317
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1317

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1318
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1318

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1319
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1319

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1320
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1320

Arg Arg Arg Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1321
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1321

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1322
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1322

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1323
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1323

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1324
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1324

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1325
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1325

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1326
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1326

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Glu Ile
1 5 10

<210> 1327
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1327

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1328
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1328

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1329
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1329

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1330
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1330

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asn Ala Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 1331
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1331

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1332
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1332

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1333
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1333

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1334
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1334

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Val Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1335
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1335

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1336
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1336

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1337
<211> 13
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1337

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 1338
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1338

Arg Arg Ser Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1339
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1339

Arg Arg Lys Gly Ile Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1340
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1340

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1341
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1341

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1342
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1342

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1343
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1343

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1344
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1344

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1345
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1345

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1346
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1346

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 1347
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1347

Arg Arg Pro Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1348
<211> 13

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1348

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1349
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1349

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1350
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1350

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1351
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1351

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1352
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1352

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1353
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1353

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1354
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1354

Arg Arg Arg Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1355
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1355

Arg Arg Met Gly Ile Pro Arg Arg Asn Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1356
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1356

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1357
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1357

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1358
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1358

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1359

<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1359

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 1360
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1360

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Trp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1361
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1361

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1362
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1362

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Glu Ile
1 5 10

<210> 1363
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1363

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1364
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1364

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1365
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1365

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 1366
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1366

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1367
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1367

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1368
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1368

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Val Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1369
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1369

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1370
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1370

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1371
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1371

Arg Arg Ser Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1372
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1372

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1373
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1373

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1374
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1374

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Met Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly His Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1375
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1375

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1376
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1376

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Met Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1377
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1377

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1378
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1378

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Leu Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1379
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1379

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1380
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1381
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1381

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1382
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1382

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

Gln Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Gly Gly Gly Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1383
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1383

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1384
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1384

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Gly Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1385
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1385

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1386
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1386

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Ile Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1387
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1387

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1388
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1388

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1389
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1389

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1390
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1390

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Asn Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1391
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1391

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1392
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1392

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Arg Gly Met Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1393
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1393

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1394
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1394

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1395
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1395

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1396
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1396

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1397
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1397

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1398
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1398

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1399
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1399

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1400
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1400

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Val Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1401
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1401

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1402
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1402

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Asp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1403
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1403

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1404
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1404

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1405
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1405

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1406
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1406

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1407
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1407

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1408
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1408

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Asp Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Ser Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1409
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1409

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1410
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1410

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Thr Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Lys Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1411
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1411

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1412
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1412

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

His Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1413
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1413

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1414
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1414

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1415
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1415

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1416
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1416

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Ala Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Lys Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1417
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1417

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1418
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1418

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1419
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1419

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1420
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1420

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
Tyr
            20   25   30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
Trp
            100   105   110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
        115   120   125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 1421
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1421

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1422
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1422

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Asn Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1423
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1423

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1424
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1424

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro
Tyr
20 25 30

Thr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Pro Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1425
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1425

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1426
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1426

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Ala Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1427
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1427

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1428
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1428

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1429
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1429

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1430
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1430

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1431
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1431

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1432
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1432

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp
Tyr
20 25 30

Met Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
Leu
65 70 75
80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala
85 90 95

Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1433
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1433

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1434
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1434

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Arg Ser Ser Gly Gly Pro Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1435
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1435

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1436
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1436

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1437
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1437

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1438
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1438

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1439
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1439

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1440
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1440

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Glu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1441
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1441

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1442
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1442

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Lys Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1443
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1443

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1444
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1444

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1445
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1445

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1446
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1446

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile
Tyr
20 25 30

Thr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1447
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1447

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1448
<211> 140
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1448

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Met Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1449
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1449

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1450
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1450

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Val Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Val Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1451
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1451

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1452
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1452

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Arg Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1453
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1453

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1454
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1454

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile
Tyr
            20   25   30

Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
Trp
            100   105   110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
        115   120   125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135

<210> 1455
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1455

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1456
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1456

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1457
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1457

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1458
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1458

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Asp Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1459
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1459

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1460
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1460

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Ser Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Met Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1461
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1461

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1462
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1462

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1463
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1463

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1464
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1464

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile
Tyr
20 25 30

Thr Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
35 40 45

Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser
Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1465
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1465

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1466
<211> 137
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1466

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Tyr Ser Ser Arg Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Tyr
85 90 95

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1467
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1467

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1468
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1468

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Gln Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1469
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1469

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1470
<211> 138
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1470

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Val Pro Gly Gly Val Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1471
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1471

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1472
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1472

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Asp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1473
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1473

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1474
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1474

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Leu Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1475
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1475

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1476
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1476

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1477
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1477

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1478
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1478

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Arg Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1479
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1479

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1480
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1480

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1481
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1481

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1482
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1482

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1483
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1483

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1484
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1484

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1485
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1485

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1486
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1486

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Trp Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Met Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1487
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1487

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1488
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1488

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1489
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1489

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1490
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1490

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Met Gly Ile Pro Arg Arg Asn Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1491
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1491

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1492
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1492

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asn Ala Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1493
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1493

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1494
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1494

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Val Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1495
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1495

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1496
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1496

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1497
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1497

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1498
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1498

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ser Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1499
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1499

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1500
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1500

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1501
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1501

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1502
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1502

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Leu Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1503
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1503

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1504
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1504

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1505
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1505

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1506
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1506

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Lys Gly Ile Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1507
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1507

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1508
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1508

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Trp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1509
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1509

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1510
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1510

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1511
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1511

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1512
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1512

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Gln Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asn Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1513
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1513

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1514
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1514

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1515
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1515

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1516
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1516

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ser Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1517
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1517

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1518
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1518

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1519
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1519

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1520
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1520

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Pro Gly Val Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1521
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1521

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1522
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1522

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1523
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1523

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Clu Ile Lys
100 105

<210> 1524
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1524

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1525
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1525

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1526
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1526

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Glu Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1527
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1527

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1528
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1528

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Arg Gly Val Pro Arg Arg Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1529
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1529

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1530
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1530

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1531
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1531

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1532
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1532

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Glu Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1533
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1533

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1534
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1534

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Trp Asp Asp Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1535
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1535

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
Gln
65 70 75
80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1536
<211> 139
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1536

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Val Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135

<210> 1537
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1537

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1538
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1538

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1539
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1539

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1540
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1540

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1541
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1541

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1542
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1542

Asp Tyr Met Met Ala
1 5

<210> 1543
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1543

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1544
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1544

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1545

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1545

Gln Tyr Leu Met Ala
1 5

<210> 1546
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1546

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1547
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1547

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1548
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1548

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1549
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1549

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1550
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1550

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1551
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1551

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1552
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1552

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1553
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1553

Asn Tyr Met Met Gly
1 5

<210> 1554
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1554

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1555
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1555

Gly Tyr Met Met Val
1 5

<210> 1556
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1556

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1557
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1557

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1558
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1558

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1559
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1559

Thr Tyr Lys Met Gln
1 5

<210> 1560
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1560

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1561
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1561

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1562
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1562

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1563
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1563

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1564
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1564

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1565
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1565

Asp Tyr Met Met Thr
1 5

<210> 1566
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1566

Glu Tyr Met Met Val
1 5

<210> 1567
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1567

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1568
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1568

Val Tyr Met Met Ser
1 5

<210> 1569
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1569

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1570
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1570

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1571
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1571

Gln Tyr Met Met Met
1 5

<210> 1572
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1572

Asp Tyr Met Met Met
1 5

<210> 1573
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1573

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1574
<211> 5
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1574

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1575
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1575

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1576
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1576

Thr Tyr Met Met Gln
1 5

<210> 1577
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1577

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1578
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1578

Gly Tyr Lys Met Gln
1 5

<210> 1579
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1579

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1580
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1580

Thr Tyr Leu Met Ala
1 5

<210> 1581
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1581

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1582
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1582

Asn Tyr Thr Met Gly
1 5

<210> 1583
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1583

Glu Tyr Met Met Met
1 5

<210> 1584
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1584

Asn Tyr Thr Met Gln
1 5

<210> 1585
<211> 5

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1585

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1586
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1586

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1587
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1587

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1588
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1588

His Tyr Leu Met Thr

1 5

<210> 1589
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1589

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1590
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1590

Asn Tyr Asp Met Ile
1 5

<210> 1591
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1591

Val Tyr Met Met Ile
1 5

<210> 1592
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1592

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1593
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1593

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1594
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1594

Gln Tyr Met Met Val
1 5

<210> 1595
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1595

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1596

<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1596

Gln Tyr Asp Met Ile
1 5

<210> 1597
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1597

Ser Gln Gln Met Val
1 5

<210> 1598
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1598

Asn Tyr Leu Met Ala
1 5

<210> 1599
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1599

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1600
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1600

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1601
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1601

Ser Tyr Met Met Val
1 5

<210> 1602
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1602

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1603
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1603

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1604
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1604

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1605
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1605

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1606
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1606

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1607
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1607

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1608
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1608

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1609
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1609

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1610
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1610

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1611

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1611

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1612
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1612

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1613
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1613

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1614
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1614

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1615
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1615

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1616
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1616

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1617
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1617

Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1618
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1618

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1619
<211> 17

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1619

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1620
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1620

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1621
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1621

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1622
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1622

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1623
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1623

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1624
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1624

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1625
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1625

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1626
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1626

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1627
<211> 17
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1627

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1628
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1628

Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1629
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1629

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1630
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1630

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1631
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1631

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1632
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1632

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1633
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1633

Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1634
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1634

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1635
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1635

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1636
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1636

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1637
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1637

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1638
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1638

Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1639
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1639

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1640
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1640

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1641
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1641

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1642
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1642

Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1643
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1643

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1644
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1644

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1645
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1645

Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1646
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1646

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1647
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1647

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1648
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1648

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1649
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1649

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1650
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1650

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1651
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1651

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1652
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1652

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1653
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1653

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1654
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1654

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1655
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1655

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1656
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1656

Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Asn Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1657
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1657

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1658
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1658

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1659
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1659

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1660
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1660

Trp Ile Val Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1661
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1661

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1662
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1662

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1663
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1663

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ile Gln Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1664
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1664

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1665
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1665

Val Gly Gln Gly Ile Arg Gly Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Ala Gln
1 5 10 15

<210> 1666
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1666

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1667
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1667

Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Ser Val Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1668

<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1668

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1669
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1669

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1670
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1670

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ser Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Cys Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1671
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1671

Val Ala Thr Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1672
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1672

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1673
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1673

Val Ala Gln Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1674
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1674

Val Ala Gln Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu His Gln
1 5 10 15

<210> 1675
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1675

Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1676
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1676

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1677
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1677

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1678
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1678

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1679
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1679

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1680
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1680

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1681
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1681

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ile Leu Leu Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1682
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1682

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Ile Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1683
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1683

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1684
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1684

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu Asp Phe
1 5 10 15

<210> 1685

<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1685

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Ser Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1686
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1686

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asn
Gln
1 5 10 15

<210> 1687
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1687

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1688
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1688

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Thr
1 5 10 15

<210> 1689
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1689

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1690
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1690

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1691
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1691

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Ile Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1692
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1692

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1693
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1693

Val Ala Arg Gly Ile Ala Tyr Arg Arg Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1694
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1694

Val Ala Arg Gly Ile Ala Asp Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Ser Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1695
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1695

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1696
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1696

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1697
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1697

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Asn Ser Gln Gln Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1698
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1698

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1699
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1699

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Val Tyr Phe Asp
His
1 5 10 15

<210> 1700
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1700

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1701
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1701

Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Thr Gln Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1702

<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1702

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1703
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1703

Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1704
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1704

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1705
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1705

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Phe Asp His
1 5 10 15

<210> 1706
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1706

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1707
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1707

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1708
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1708

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1709
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1709

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ile Asn Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1710
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1710

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Gln Arg Thr Ser Tyr Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1711
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1711

Val Ala Gln Gly Ile Ser Gly Arg Ser Arg Leu Ser Tyr Val Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1712
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1712

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1713
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1713

Val Ala Arg Gly Ile Thr Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Asp
1 5 10 15

<210> 1714
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1714

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1715
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1715

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1716
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1716

Gln Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1717
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1717

Val Ala Arg Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Cys Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1718
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1718

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1719

<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1719

Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Lys
1 5 10 15

<210> 1720
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1720

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1721
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1721

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1722
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1722

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1723
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1723

Val Ala Arg Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Ser Asn Phe Asp Gln
1 5 10 15

<210> 1724
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1724

Leu Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Gln Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1725
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1725

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1726
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1726

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1727
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1727

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Val Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1728
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1728

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1729
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1729

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Met Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1730
<211> 109

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1730

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1731
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1731

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Met Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1732
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1732

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1733
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1733

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Met Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1734
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1734

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1735
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1735

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Leu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1736
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1736

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1737
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1737

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Asp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1738
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1738

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1739
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1739

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1740
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1740

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1741
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1741

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Met Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1742
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1742

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1743
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1743

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr
Tyr
            20   25   30

Lys Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr
Phe
            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
Thr
        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1744
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1744

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1745
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1745

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn
Tyr
            20   25   30

Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr
Phe
            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
Thr
        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1746
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1746

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1747
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1747

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Gln Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1748
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1748

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1749
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1749

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Thr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1750
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1750

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1751
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1751

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Met Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1752
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1752

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1753
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1753

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Met Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1754
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1754

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1755
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1755

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln
Tyr
            20   25   30

Leu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
Val
        35   40   45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser
Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
Tyr
65   70   75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys
                85   90   95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr
Phe
            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
Thr
        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

<210> 1756
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1756

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1757
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1757

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Met Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Asn Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1758
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1758

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1759
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1759

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Met Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1760
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1760

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1761
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1761

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Met Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Pro Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1762
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1762

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1763
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1763

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20 25 30

Met Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1764
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1764

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1765
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1765

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Met Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1766
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1766

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1767
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1767

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Met Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ile Gln Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1768
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1768

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1769
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1769

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Lys Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1770
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1770

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1771
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1771

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Met Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1772
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1772

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1773
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1773

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Cys Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1774
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1774

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1775
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1775

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ile Asn Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1776
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1776

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1777
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1777

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Ser Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1778
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1778

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1779
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1779

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1780
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1780

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1781
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1781

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1782
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1782

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1783
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1783

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1784
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1784

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1785
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1785

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Ile
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1786
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1786

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1787
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1787

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Gln
100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1788
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1788

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1789
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1789

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1790
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1790

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1791
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1791

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1792
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1792

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1793
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1793

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1794
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1794

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1795
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1795

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Asp Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Ser
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1796
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1796

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1797
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1797

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1798
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1798

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1799
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1799

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ser Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Cys
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1800
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1800

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1801
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1801

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Ser Asn Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1802
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1802

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1803
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1803

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu
100 105 110

His Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1804
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1804

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1805
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1805

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Ile
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1806
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1806

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1807
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1807

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Tyr Arg Arg Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1808
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1808

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1809
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1809

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Met Val Gly Gln Gly Ile Arg Gly Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1810
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1810

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1811
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1811

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1812
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1812

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1813
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1813

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Thr Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1814
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1814

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1815
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1815

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Phe Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1816
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1816

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1817
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1817

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1818
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1818

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1819
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1819

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ile Leu Leu
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1820
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1820

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1821
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1821

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1822
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1822

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1823
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1823

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu
100 105 110

Asp Gln Trp Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1824
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1824

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1825
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1825

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ser Gly Arg Ser Arg Leu Ser Tyr Val
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1826
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1826

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1827
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1827

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1828
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1828

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1829
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1829

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Thr Gln Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1830
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1830

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1831
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1831

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Gln Arg Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1832
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1832

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1833
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1833

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Val Tyr Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1834
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1834

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1835
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1835

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Gln Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1836
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1836

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1837
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1837

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asn Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1838
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1838

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1839
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1839

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Ser Val
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1840
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1840

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1841
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1841

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Thr Gly Ile Val Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1842
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1842

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1843
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1843

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Leu
100 105 110

Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1844
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1844

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1845
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1845

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Asn Ser Gln Gln
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1846
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1846

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1847
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1847

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1848
<211> 109
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1848

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1849
<211> 142
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1849

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Arg Tyr Phe
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

<210> 1850
<211> 60
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1850

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 1851
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1851

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1852
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1852

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1853
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1853

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1854
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1854

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1855
<211> 12
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1855

Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1856
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1856

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1857
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1857

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1858
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1858

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1859
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1859

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1860
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1860

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1861
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1861

Ser Gly Asn Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 1862
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1862

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 1863
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1863

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1864
<211> 11
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1864

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1865
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1865

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1866
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1866

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1867
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1867

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1868
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1868

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1869
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1869

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1870
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1870

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1871
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1871

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1872
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1872

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1873
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1873

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1874
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1874

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 1875
<211> 7

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1875

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 1876
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1876

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 1877
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1877

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 1878
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1878

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 1879
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1879

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1880
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1880

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1881
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1881

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1882
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1882

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1883
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1883

Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1884
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1884

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1885
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1885

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1886

<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1886

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1887
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1887

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1888
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1888

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1889
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1889

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ile Val Ile
1 5

<210> 1890
<211> 10
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1890

Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala Arg Val
1 5 10

<210> 1891
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1891

Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 1892
<211> 11
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1892

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg Gly Phe Thr
1 5 10

<210> 1893
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1893

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1894
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1894

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1895
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1895

Asp Tyr Met Met Ala
1 5

<210> 1896
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1896

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1897
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1897

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1898
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1898

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1899
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1899

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1900
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1900

Ile Tyr Ser Met His
1 5

<210> 1901
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1901

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1902
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1902

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1903
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1903

Trp Tyr Thr Met Val
1 5

<210> 1904
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1904

His Tyr Leu Met Thr
1 5

<210> 1905
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1905

Phe Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1906
<211> 5
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1906

Tyr Tyr His Met Ser
1 5

<210> 1907
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1907

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1908
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1908

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1909
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1909

Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1910
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1910

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1911
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1911

Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1912
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1912

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1913

<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1913

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1914
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1914

Ser Ile Tyr Pro Ser Arg Gly Met Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1915
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1915

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1916
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1916

Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1917
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1917

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1918
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1918

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1919
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1919

Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1920
<211> 17
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1920

Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1921
<211> 16

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1921

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1922
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1922

Val Gly Gln Gly Ile Arg Gly Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Ala Gln
1 5 10 15

<210> 1923
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1923

Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1924
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1924

Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Ser Val Asp
Gln
1 5 10 15

<210> 1925
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1925

Val Ala Gln Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe Asp
Tyr
1 5 10 15

<210> 1926
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1926

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1927
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1927

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Met
1 5 10

<210> 1928

<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1928

Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1929
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1929

Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1930
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1930

Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1931
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1931

Gly Ser Tyr Asp Tyr Ile Trp Gly Phe Tyr Ser Asp His
1 5 10

<210> 1932
<211> 19
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1932

Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn Asp Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 1933
<211> 16
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1933

Asp Lys Trp Ala Val Met Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1934
<211> 19
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1934

Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg Pro Tyr Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Tyr

<210> 1935
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1935

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Thr Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asn Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Met Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Arg Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asn Thr Ala Thr Leu Ser Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ile Val Ile
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 1936
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1936

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly
Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr
Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile
Tyr
35 40 45

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala
Met
65 70 75
80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Pro Asn Ala
Arg
85 90 95

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 1937
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptide sintetico

<400> 1937

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75
80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1938
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1938

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1939
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1939

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1940
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1940

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1941
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1941

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1942
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1942

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1943
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1943

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1944
<211> 106
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1944

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1945
<211> 106
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1945

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75
80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1946
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1946

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1947
<211> 107
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1947

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75
80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1948
<211> 110
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1948

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

Arg Gly Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 1949
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1949

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Met Gly Ser Tyr Asp Tyr Ile Trp Gly Phe Tyr Ser Asp His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1950
<211> 128
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1950

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Phe Glu Trp Arg Leu Leu Phe Arg Gly Ile Gly Asn
100 105 110

Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1951
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1951

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1952
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1952

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1953
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1953

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Trp Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Ser Phe Asp Met Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1954
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1954

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Met Val Gly Gln Gly Ile Arg Gly Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1955
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1955

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Arg Gly Met Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Ile Pro Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1956
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1956

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Met Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly His Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1957
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1957

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Ser Val
100 105 110

Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1958
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1958

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1959
<211> 122
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1959

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Arg Arg Thr Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1960
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1960

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gln Gly Ile Ser Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1961
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1961

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Lys Trp Ala Val Met Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1962
<211> 128
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1962

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Trp Gly Ser Tyr Arg Arg Pro
100 105 110

Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1963
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1963
cagagcgctt tgactcagcc acccacagtg tctgtgtccc caggacagac agccaggatc 60

acctgctctg gaaataaatt gggggataaa tatgttgcct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtccccta tgttggtcat ctatcaagat actaagcgcc cctcaagagt ttctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgc gaatacagcc actctgtcca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ttgtgatctt cggcggaggg 300

accaggctga ccgtccta
318

<210> 1964
<211> 321
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1964
cagagcgtct tgactcagcc accctcagtg tccgtgtctc caggacagac
agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatacttcct ggtatcagca
gaggccaggc 120

cagtcccctg tattggtcat ctatcaagat atcaagcggc cctcagggat
ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac
ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagtccca atgcgagggt
cttcggatct 300

gggaccaagg tcaccgtcct a
321

<210> 1965
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1965
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga
cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtatcagt agttggttgg cctggtatca
gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacctcct gatctataag gcgtctactt tagaaagtgg
ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag
cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatactt attggacgtt
cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa
318

<210> 1966
<211> 324
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1966
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccccttg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1967
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1967
gacatccaga tgacccagtc cccctccacc ctgtccgcct ctgtgggcga
cagagtgacc 60

atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc agctggctgg cctggtatca
gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaag gccagcaccc tggaatccgg
cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatcagctc
cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacacct actggacctt
cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag
318

<210> 1968
<211> 324
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1968
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccctg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1969
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1969
gacatccaga tgacccagtc cccctccacc ctgtccgcct ctgtgggcga
cagagtgacc 60

atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc agctggctgg cctggtatca
gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaag gccagcaccc tggaatccgg
cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatcagctc
cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacacct actggacctt
cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag
318

<210> 1970
<211> 324
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1970
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccccttg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1971
<211> 324

<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1971
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccccttg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1972
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1972
gacatccaga tgacccagtc cccctccacc ctgtccgcct ctgtgggcga
cagagtgacc 60

atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc agctggctgg cctggtatca
gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaag gccagcaccc tggaatccgg
cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatcagctc
cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacacct actggacctt
cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag
318

<210> 1973
<211> 318
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1973
gacatccaga tgacccagtc cccctccacc ctgtccgcct ctgtgggcga
cagagtgacc 60

atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc agctggctgg cctggtatca
gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaag gccagcaccc tggaatccgg
cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatcagctc
cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacacct actggacctt
cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag
318

<210> 1974
<211> 324
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1974
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctccccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccctg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1975
<211> 321
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1975
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga
cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattcgc aactatttaa attggtatca
gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg
ggtcccagca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag
tctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttagtggtt acccccacac
ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a
321

<210> 1976
<211> 330
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1976
caagacatcc agatgaccca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg
ggaaagagcc 60

accctctcct gcagggccag tcagagtgtt agcagctact tagcctggta
ccaacagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gatgcatcca acagggccac
tggcatccca 180

gccaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag
cagcctagag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtagca actggcctcg
cggattcact 300

ttcggccctg ggaccaaagt ggatatcaaa
330

<210> 1977
<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1977
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct tggtacacta tggtttgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctatcctt ctggtggcgc
tacttttttat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc
gatgggttca 300

tatgattaca tttggggatt ttatagtgac cactggggcc agggaaccct
ggtcaccgtc 360

tcaagc
366

<210> 1978
<211> 384
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1978
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct cattaccgta tgtcttgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttct atctatcctt ctggtggccg
tactgtttat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc
gaaagataag 300

ttcgagtgga ggttattatt tcgcgggatt ggaaatgatg cttttgatat
ctggggccaa 360

gggacaatgg tcaccgtctc aagc
384

<210> 1979
<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1979
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct cattacatta tgatgtgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttctggt atctattctt ctggtggcat
tactgtttat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc
gtaccgccgg 300

actgggattc caagaagaga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat
ggtcaccgtc 360

tcaagc
366

<210> 1980
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1980
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggaggt ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacctga tgacctgggt
gcgccaggct 120

cctggcaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctccccct ctggcggcca
caccatctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtat 240

ctgcagatga actccctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
cagggtggcc 300

agaggaatcg ccgccaggtc ccggacctcc tacttcgact actggggcca
gggcaccctg 360

gtgaccgtgt cctcc
375

<210> 1981
<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1981
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt taccttctcc cactacatca tgatgtgggt
gcgacaggct 120

ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctactcct ccggcggcat
caccgtgtac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc
ctggcggaga 300

atcggcgtgc ccagacggga ctccttcgac atgtggggac agggcaccat
ggtgacagtg 360

tcctcc
366

<210> 1982
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1982
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacctga tgacctgggt
gcgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcctac atctcccccc ctggcggcca
caccatctac 180

gccgactccg tgaagggccg gtttaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc
catggtcggc 300

cagggaatcc ggggcagatc ccggacctcc tacttcgccc agtggggcca
gggcaccctg 360

gtgacagtgt cctct
375

<210> 1983

<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1983
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc atctactcca tgcactgggt
gcgacaggct 120

ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtcctcc atctaccccc cccggggcat
gacttggtac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
ctaccggcgg 300

accggcatcc ctagacggga cgccttcgac atctgggggc agggcaccat
ggtgacagtg 360

tcctcc
366

<210> 1984
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1984
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggtgga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc gactacatga tggcctgggt
gcgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctcc atcgtgccct ctggcggcca
cacccactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
cagagtggcc 300

agaggaatcg ccgccagatc ccggacctcc tacttcgact actggggcca
gggcaccctg 360

gtgacagtgt cctcc
375

<210> 1985
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1985
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacctga tgacctgggt
gcgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcctac atctcccccc ctggcggcca
caccatctac 180

gccgactccg tgaagggccg gtttaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc
ccgggtggcc 300

cagggaatcg ccgccagatc ccggacctcc tctgtggatc agtggggcca
gggcaccctg 360

gtgacagtgt cctct
375

<210> 1986
<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1986

gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacatca tgatgtgggt
gcgacaggct 120

cctggcaagg ggctggaatg ggtgtccggc atctactcct ccggcggcat
caccgtgtac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tctcgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
ctaccggcgg 300

atcggcgtgc ccagacggga cgagttcgac atctgggggc agggcaccat
ggtgacagtg 360

tcctcc
366

<210> 1987
<211> 366
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1987
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctct cactacatta tgatgtgggt
gcgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccggc atctactcct ccggcggcat
caccgtgtac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
ctacagacgg 300

accggcgtgc ccagacggga cgagttcgat atctgggggc agggcaccat
ggtgacagtg 360

tcctcc
366

<210> 1988
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1988
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc
cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacctga tgacctgggt
gcgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcctac atctcccccc ctggcggcca
caccatctac 180

gccgactccg tgaagggccg gtttaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc
ccgggtggcc 300

cagggaatct ccgccagatc ccggacctcc tacttcgatt actggggcca
gggcaccctg 360

gtgacagtgt cctct
375

<210> 1989
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1989
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ttttactata tggtttgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttctgtt atctatcctt ctggtggcat
tactgtttat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc
gagagataaa 300

tgggcggtga tgccccccta ctactactac gctatggacg tctggggcca
agggaccacg 360

gtcaccgtct caagc
375

<210> 1990
<211> 384
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1990
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct tattaccata tgtcttgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttctgtt atctctcctt ctggtggctc
tactaagtat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac actgcagtct actattgtgc
gagaggcggt 300

tcgagcgatt acgcttgggg gagttatcgt cgaccctact actttgacta
ctggggccag 360

ggaaccctgg tcaccgtctc aagc
384

<210> 1991
<211> 327
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1991
caagacatcc agatgaccca gtctccaggc accctgtctt tgtctccagg
ggaaagagcc 60

accctctcct gcaggaccag tcaatttgtt aacagcaact acttagcctg
gtaccaacag 120

acacctggcc aggctcccag gctcctcatc tatggtgcat ccagcagggc
cactggcatc 180

ccagacaggt tcagtggcac tgggtatggg acagacttca ctctcaccat
cagcagactg 240

gagcctgaag attatggaac ttactactgt cagcagagtt ccagaacccc
gtggacgttc 300

ggccaaggga ccagagtgga aatcaaa
327

<210> 1992
<211> 324
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1992
gagatcgtgc tgacccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctccggcga
gagagccacc 60

ctgtcctgcc ggacctccca gttcgtgaac tccaactacc tggcttggta
tcagcagaag 120

ccaggccagg cccctagact gctgatctac ggcgcctctt ccagagccac
cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc
ccggctggaa 240

cctgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtcctccc ggacccctg
gacctttggc 300

cagggcacca aggtggagat caag
324

<210> 1993
<211> 109

<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1993

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser
20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
65 70 75
80

Glu Pro Glu Asp Tyr Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1994
<211> 108
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1994

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Phe Val Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75
80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1995
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1995
gaggtgcaat tgctggaatc cggcggaggt ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc cactacctga tgacctgggt gcgccaggct 120

cctggcaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcccccc ctggcggcca
caccatctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa
caccctgtat 240

ctgcagatga actccctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc
cagggtggcc 300

agaggaatcg ccgccaggtc ccggacctcc tacttcgact actggggcca
gggcaccctg 360

gtgaccgtgt cctcc
375

<210> 1996
<211> 375
<212> DNA
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polinucleotide sintetico

<400> 1996
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc
tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct cattacctta tgacttgggt
tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcca
tactatttat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa
tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc
gagagtggcc 300

cgggggatag cagctcgatc gcgaaccagc tactttgact actggggcca
gggaaccctg 360

gtcaccgtct caagc
375

<210> 1997
<211> 125
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1997

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1998
<211> 125
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1998

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Arg Gly Ile Ala Ala Arg Ser Arg Thr Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1999
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 1999

Met Ile Leu Phe Lys Gln Ala Thr Tyr Phe Ile Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Val Ala Ser Met Tyr Thr Pro Asn Ala Gln Tyr Cys Gln
35 40 45

Met Arg Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro
50 55 60

Ala Ser Ser Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys
65 70 75
80

Asp Ser Val Thr Gly Thr Leu Pro Lys Val His Arg Thr Gly Ala Val
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
100 105 110

Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Val Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val
115 120 125

Ser Lys Val Ser Ser Val Glu Glu Cys Gln Lys Arg Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Lys Ala
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Asn Asn Cys Leu Leu Lys Tyr Ser Pro Gly Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Ala Ile Lys Val Leu Ser Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Pro Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His
195 200 205

Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Val Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Leu Leu Lys Thr Ser Glu Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Thr Pro Gln
260 265 270

Glu Asn Thr Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Arg Thr Leu
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gly Val Asp Phe Gly Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Glu Asp Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Met Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Asn Ser Val Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Thr Ala Gln Arg
405 410 415

His Leu Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Gln Asp Val Trp Arg Ile Tyr
435 440 445

Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Pro Phe Ser
450 455 460



Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Lys Val Ser Glu Gly
465 470 475 480

Asn His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu Asn Tyr Thr
485 490 495

Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Thr Ser Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser Lys Glu Lys
515 520 525

Gly Glu Ile Gln Asn Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Thr
530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Gln
545 550 555 560

Met Val Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Asn Gly Met Trp Arg Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys

610 615 620

Thr Gln Ser Ser Asp Gly Lys Ala Gln Met Gln Ser Pro Ala
625 630 635

<210> 2000
<211> 636
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2000

Met Ile Ala Leu Arg Gln Ala Ala Tyr Phe Ile Cys Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr His Asn Ile Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Val Ser Ala Met Tyr Thr Pro Asp Ala Gln Tyr Cys Gln
35 40 45

Leu Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro
50 55 60

Glu Asn Ser Thr Ser Asp Ala Asp Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys
65 70 75 80

Cys Ser Val Thr Gly Thr Leu Pro Arg Val Ser Arg Thr Gly Ala Ile
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Arg Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
100 105 110

Arg Ser Ile Tyr Lys Gly Ile Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Ala
115 120 125

Ser Lys Val Arg Ser Ala Lys Glu Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Ile His Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ala Tyr Lys Thr Phe Phe Ser Ala
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Asn Thr Cys Leu Leu Lys Arg Ser Pro Gln Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Arg Ile Lys Val Leu Ser Asp Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Ala Cys Gly Asn Ser Lys Ile Gly Cys Arg Val Asp Ile Phe Gln His
195 200 205

Ser Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Gly Ile Ile Ala Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Ser Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Ala Trp Lys Thr Asp Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Phe Leu Lys Thr Ser Gln Ser Gly Ser Pro Ser Ser Pro Thr Pro Gln

260 265 270

Glu Asn Ala Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Gln Thr Leu
275 280 285

Pro Gly Thr Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gln Val Ala Phe
290 295 300

Glu Gly Glu Glu Leu His Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asp Gly Cys
305 310 315 320

Gln Glu Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser
325 330 335

Leu Phe Pro Glu Asp Cys Arg Gly Glu Lys Cys Lys Cys Ser Leu Arg
340 345 350

Leu Ser Leu Asp Gly Ser Pro Thr Asn Ile Thr Tyr Gly Thr Gln Ala
355 360 365

Ser Ser Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Lys Arg Gly Asp Ser Arg Val
370 375 380

Cys Thr Thr Lys Arg Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ala Ser Trp
385 390 395 400

Gly Glu Ser Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Gln Arg Ala Gln
405 410 415

Ser His Leu Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly Arg Gln Trp Val Leu Thr
420 425 430

Ala Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Leu Leu Ser Asn Ile Trp Arg Ile
435 440 445

Tyr Gly Gly Ile Leu Asn Leu Ser Glu Ile Thr Thr Glu Thr Ser Phe
450 455 460

Ser Gln Ile Lys Glu Ile Ile Val His Pro Asn Tyr Lys Ile Ser Glu
465 470 475
480

Gly Ser His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Glu Ala Pro Leu Asn Phe
485 490 495

Thr Asp Leu Gln Lys Ala Ile Cys Leu Pro Ser Lys Asp Asp Thr Lys
500 505 510

Pro Val Tyr Thr Asp Cys Trp Ile Thr Gly Trp Gly Phe Thr Glu Glu
515 520 525

Lys Gly Lys Ile Gln Asn Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ile Pro Leu Ile
530 535 540

Ser Asn Glu Glu Cys Gln Lys Ser Tyr Arg Asp Tyr Lys Ile Thr Lys
545 550 555
560

Gln Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys
565 570 575

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gln His Glu Glu Thr Trp His
580 585 590

Leu Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln
595 600 605

Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Val Asp Trp Ile Leu Glu
610 615 620

Lys Thr Gln Asp Ser His Gly Gln Pro Leu Arg Lys
625 630 635

<210> 2001
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2001

Met Ile Leu Phe Asn Arg Val Gly Tyr Phe Val Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Met Thr Gln Leu Tyr Lys Asn Thr Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Leu Ala Ala Ile Tyr Thr Pro Asp Ala Gln Tyr Cys Gln
35 40 45

Lys Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Ala
50 55 60

Val Thr Pro Pro Lys Glu Thr Asn Lys Arg Phe Gly Cys Phe Met Lys
65 70 75 80

Glu Ser Ile Thr Gly Thr Leu Pro Arg Ile His Arg Tyr Gly Ala Ile
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
100 105 110

Arg Asp Ile Thr Lys Gly Leu Asp Met Arg Gly Ser Asn Phe Asn Ile
115 120 125

Ser Lys Thr Asp Asn Ile Glu Glu Cys Gln Lys Leu Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Phe His Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Ser Ala Phe Tyr Arg Pro
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Lys Lys Cys Leu Leu Lys His Ser Ala Ser Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Ser Ile Lys Ser Ala Asp Asn Leu Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys Pro Met Asp Ile Phe Gln His
195 200 205

Ser Ala Phe Ala Asp Leu Asn Val Ser Gln Val Ile Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Phe His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Glu Trp Glu Thr Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Phe Leu Lys Thr Ser Lys Ser Gly Arg Pro Ser Pro Pro Glu Pro Gln
260 265 270

Glu Asn Ala Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Arg Lys Thr Arg
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Ser Gly Val Asp Phe Glu Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Gln Gly Ala Asp Val Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Thr Ile Phe Cys Gln Phe Phe Ile Thr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Gln Asp Cys Lys Glu Glu Gly Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Thr Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Thr Tyr Gly Met Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Lys Leu Val Asp Ser Pro Asp Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Ile Asn Ala Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ala Ser Leu Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Val Ser Gln Thr
405 410 415

His Leu Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly Arg Gln Trp Val Leu Thr Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Ile Pro Tyr Pro Asp Val Trp Arg Ile Tyr
435 440 445

Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ser Glu Ile Thr Lys Glu Thr Pro Ser Ser
450 455 460

Arg Ile Lys Glu Leu Ile Ile His Gln Glu Tyr Lys Val Ser Glu Gly
465 470 475 480

Asn Tyr Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Thr Pro Leu Asn Tyr Thr
485 490 495

Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Ala Asp Thr Asn Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Lys Glu Gln
515 520 525

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

530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Lys Tyr Arg Asp Tyr Val Ile Asn Lys Gln
545 550 555 560

Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Thr Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Ser Gly Arg Trp Gln Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Gly Arg Lys Asp Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys
610 615 620

Thr Gln Ser Ser Asp Val Arg Ala Leu Glu Thr Ser Ser Ala
625 630 635

<210> 2002
<211> 638
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2002

Met Ile Leu Phe Lys Gln Val Gly Tyr Phe Val Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Ser Gln Leu Tyr Ala Asn Thr Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Leu Ala Ala Ile Tyr Thr Pro Asp Ala Gln His Cys Gln
35 40 45

Lys Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Ala
50 55 60

Val Ser Pro Thr Lys Glu Thr Asp Lys Arg Phe Gly Cys Phe Met Lys
65 70 75
80

Glu Ser Ile Thr Gly Thr Leu Pro Arg Ile His Arg Thr Gly Ala Ile
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Leu Ser Ala Cys His
100 105 110

Gln Asp Ile Tyr Glu Gly Leu Asp Met Arg Gly Ser Asn Phe Asn Ile
115 120 125

Ser Lys Thr Asp Ser Ile Glu Glu Cys Gln Lys Leu Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Ile His Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Lys Ala Phe His Arg Pro
145 150 155
160

Glu Tyr Arg Lys Ser Cys Leu Leu Lys Arg Ser Ser Ser Gly Thr Pro
165 170 175

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

180 185 190

Ser Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys Pro Met Asp Ile Phe Gln His
195 200 205

Phe Ala Phe Ala Asp Leu Asn Val Ser Gln Val Val Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Val Cys Thr Phe His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Glu Trp Glu Thr Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Phe Leu Lys Thr Ser Lys Ser Gly Arg Pro Ser Pro Pro Ile Ile Gln
260 265 270

Glu Asn Ala Val Ser Gly Tyr Ser Leu Phe Thr Cys Arg Lys Ala Arg
275 280 285

Pro Glu Pro Cys His Phe Lys Ile Tyr Ser Gly Val Ala Phe Glu Gly
290 295 300

Glu Glu Leu Asn Ala Thr Phe Val Gln Gly Ala Asp Ala Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Thr Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Gln Asp Cys Lys Ala Glu Gly Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Thr Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Thr Tyr Glu Ala Gln Gly Ser Ser
355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Lys Val Val Glu Ser Ser Asp Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Ile Asn Ala Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Leu Gly
385 390 395
400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Val Ser Gln Asn
405 410 415

His Met Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly Arg Gln Trp Ile Leu Thr Ala
420 425 430

Ala His Cys Phe Asp Gly Ile Pro Tyr Pro Asp Val Trp Arg Ile Tyr
435 440 445

Gly Gly Ile Leu Asn Leu Ser Glu Ile Thr Asn Lys Thr Pro Phe Ser
450 455 460

Ser Ile Lys Glu Leu Ile Ile His Gln Lys Tyr Lys Met Ser Glu Gly
465 470 475
480

Ser Tyr Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Thr Pro Leu Asn Tyr Thr
485 490 495

Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Ala Asp Thr Asn Thr
500 505 510

Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Lys Glu Arg
515 520 525

Gly Glu Thr Gln Asn Ile Leu Gln Lys Ala Thr Ile Pro Leu Val Pro
530 535 540

Asn Glu Glu Cys Gln Lys Lys Tyr Arg Asp Tyr Val Ile Thr Lys Gln
545 550 555
560

Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Ile Asp Ala Cys Lys Gly
565 570 575

Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Ser Gly Arg Trp Gln Leu
580 585 590

Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Glu Gln Pro
595 600 605

Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Ile Asp Trp Ile Leu Glu Lys
610 615 620

Ile Gln Ser Ser Lys Glu Arg Ala Leu Glu Thr Ser Pro Ala
625 630 635

<210> 2003
<211> 643
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2003

Met Glu Val Ile Val Leu Phe Arg Ile Ile Ser Phe Arg Gln Ala Val
1 5 10 15

Tyr Phe Met Cys Leu Phe Ala Ala Val Ser Cys Gly Cys Leu Pro Gln
20 25 30

Leu His Lys Asn Thr Phe Phe Arg Gly Gly Asp Val Ser Ala Met Tyr
35 40 45

Thr Pro Ser Ala Arg His Cys Gln Met Met Cys Thr Phe His Pro Arg
50 55 60

Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro Ala Asp Ser Thr Ser Val Thr Asp
65 70 75 80

Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys Asp Ser Val Thr Gly Met Leu Pro
85 90 95

Arg Val Leu Arg Glu Asn Ala Ile Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys
100 105 110

Gly His Gln Ile Arg Ala Cys His Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Ile Asp
115 120 125

Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val Ser Lys Val Lys Thr Val Glu Glu
130 135 140

Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asn Ser Ile His Cys Leu Phe Phe Thr Tyr
145 150 155 160

Ala Thr Gln Ala Phe Asn Asn Ala Glu Tyr Arg Asn Asn Cys Leu Leu
165 170 175

Lys His Ser Pro Gly Gly Thr Pro Thr Ser Ile Lys Val Leu Ala Asn
180 185 190

Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys Pro Cys Ala Asp Ser Glu Ile Gly
195 200 205

Cys His Met Asp Ile Phe Gln His Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val
210 215 220

Ala Arg Val Ile Ala Pro Asp Ala Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr
225 230 235 240

Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe Thr Phe Tyr Thr Asn Ala Trp Lys
245 250 255

Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys Phe Leu Lys Thr Ser His Ser Gly
260 265 270

Thr Pro Ser Phe Pro Thr Pro Gln Glu Asn Ala Ile Ser Gly Tyr Ser
275 280 285

Leu Leu Thr Cys Lys Gln Thr Leu Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile
290 295 300

Tyr Ser Glu Val Asp Phe Glu Gly Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val
305 310 315 320

Gln Gly Ala Asn Leu Cys Gln Glu Thr Cys Thr Lys Thr Ile Arg Cys
325 330 335

Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu His Pro Glu Asp Cys Arg Gly Glu Lys
340 345 350

Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser Ser Asp Gly Ser Pro Thr Lys Ile
355 360 365

Thr His Gly Met Arg Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Arg
370 375 380

Ser Gly Asp His Ser Ala Cys Ala Thr Lys Ala Asn Thr Arg Ile Val
385 390 395 400

Gly Gly Thr Asp Ser Phe Leu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu
405 410 415

Gln Ala Lys Leu Arg Ala Gln Asn His Leu Cys Gly Gly Ser Ile Ile
420 425 430

Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Asp Cys Leu Ser
435 440 445

Leu Pro Asp Ile Trp Arg Ile Tyr Gly Gly Ile Leu Asn Ile Ser Glu
450 455 460

Ile Thr Lys Glu Thr Pro Phe Ser Gln Val Lys Glu Ile Ile Ile His
465 470 475 480

Gln Asn Tyr Lys Ile Leu Glu Ser Gly His Asp Ile Ala Leu Leu Lys
485 490 495

Leu Glu Thr Pro Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu
500 505 510

Pro Ser Arg Asp Asp Thr Asn Val Val Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr
515 520 525

Gly Trp Gly Phe Thr Glu Glu Lys Gly Glu Ile Gln Asn Ile Leu Gln
530 535 540

Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Ser Asn Glu Glu Cys Gln Lys Ser Tyr
545 550 555 560

Arg Asp His Lys Ile Ser Lys Gln Met Ile Cys Ala Gly Tyr Lys Glu
565 570 575

Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Glu Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
580 585 590

Lys Tyr Asn Gly Ile Trp His Leu Val Gly Thr Thr Ser Trp Gly Glu
595 600 605

Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ile Glu

610 615 620

Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Asp Asp Asp Gly Gln Ser
625 630 635 640

Trp Met Lys

<210> 2004
<211> 629
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2004

Met Ala Cys Tyr Tyr Ser Ser Leu Leu Phe Leu Leu Leu Phe Thr Leu
1 5 10 15

Val Ser Gly Gly Cys Ile Ser Glu Leu Tyr Gln Asp Ile Tyr Trp Gln
20 25 30

Gly Gly Asp Leu Arg Ser Val Phe Ala Pro Asp Val Glu Tyr Cys Gln
35 40 45

Leu Val Cys Thr Phe Ser Pro Arg Cys Leu Met Phe Ser Tyr Leu Pro
50 55 60

Ala Ser Trp Pro Lys Glu Asn Glu Arg Phe Ala Cys Tyr Leu Lys Glu
65 70 75 80

Ser Ala Thr Asn Met Leu Pro Lys Val Thr Leu Thr Gly Val Ile Ser

85 90 95

Gly His Ser Leu Lys Asn Cys Lys Ser Lys Ile Asn Val Cys Arg Asp
100 105 110

Lys Asn Phe Pro Gly Ile Asp Met Ile Gly Thr Asn Tyr Asn Val Thr
115 120 125

Ser Thr Ala Asn Val Gln Gln Cys Lys Glu Gly Cys Thr Asn Asp Ile
130 135 140

Tyr Cys Gln Tyr Phe Thr Tyr Val Thr Gln Glu Phe His Ser Ala Gln
145 150 155
160

Leu Arg Asn Arg Cys Tyr Phe Lys Tyr Ser Gly Lys Gly Met Pro Thr
165 170 175

Arg Ile Arg Leu Leu Asp Asn Val Ile Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ala
180 185 190

Cys Gly Lys Ser Ser Leu Gly Cys Gln Asn Asp Leu Phe Gln Asn Met
195 200 205

Glu Leu Pro Gly Glu Thr Leu Thr Arg Val Phe Ala Pro Asp Val Leu
210 215 220

Thr Cys Gln Lys Ile Cys Thr Phe Tyr Pro Asn Cys Leu Phe Phe Thr
225 230 235
240

Phe Phe Lys Lys Asp Ser Lys Asp Pro Leu Gln Arg Asn Val Cys Tyr
245 250 255

Val Arg Thr Ser Thr Lys Gly Ile Pro Asp Glu Val Ile Asn Lys Glu
260 265 270

His Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Leu Ser Cys Lys Phe Ser Pro Ser
275 280 285

Val Cys Pro Leu Thr Met Leu Ser Asp Ser Glu Phe Leu Gly Asp Glu
290 295 300

Leu Leu Val Glu Glu Val Ser Gly Glu Lys Glu Cys Gln Gln Ala Cys
305 310 315 320

Thr Asn Asn Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Gly Pro Val Lys Ser
325 330 335

Gly Cys Leu Glu Lys Lys Cys Lys Cys His Met Lys Ile Ser Ser Asn
340 345 350

Gly Leu Pro Thr Gly Ile Arg His Gly Asn Gly Gly Ile Ser Gly Phe
355 360 365

Ser Leu Arg Leu Cys Lys Met Lys Ser Val Lys Gly Cys Gly Glu Pro
370 375 380

Ser Glu His Ala Asn Arg Ile Val Gly Gly Thr Asp Ser Val Leu Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Met His Leu Arg Leu Gly Ala Ser Tyr
405 410 415

Lys Lys His Ala Cys Gly Gly Ser Ile Ile Ser Asn Gln Trp Ile Val
420 425 430

Thr Ala Ala His Cys Val Ala Leu Tyr Pro Gln Pro Gln Met Trp Ile
435 440 445

Ile Tyr Ser Gly Phe Val Arg Ile Leu Asn Ile Thr Lys Ser Thr Pro
450 455 460

Phe Ser Glu Leu Glu Lys Ile Ile Ile His Pro His Tyr Thr Gly Ala
465 470 475
480

Gly Asn Gly Ser Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Lys Thr Pro Ile Val
485 490 495

Phe Asn Asp His Gln Lys Ala Ile Cys Leu Pro Pro Ser Glu Ala Thr
500 505 510

Leu Val Leu Pro Asn Ser Cys Trp Ile Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Glu
515 520 525

Glu Thr Gly Ser Pro Gly Asn Val Leu Gln Lys Ala Glu Val Pro Pro
530 535 540

Ile Ser Thr Glu Glu Cys Gln Gly Ser Tyr Val Glu Thr Arg Ile Asp
545 550 555
560

Lys Lys Val Leu Cys Ala Gly Tyr Lys Ser Gly Lys Ile Asp Ala Cys
565 570 575

Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu Val Asp Glu Ile Trp
580 585 590

Tyr Leu Thr Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Pro Gly
595 600 605

Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser Thr Phe Thr Asn Trp Ile Leu
610 615 620

Glu His Thr Lys Leu
625

<210> 2005
<211> 641
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2005

Met Ile Leu Phe Lys Gln Ala Thr Tyr Phe Ile Ser Leu Phe Ala Thr
1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Phe Arg
20 25 30

Gly Gly Asp Val Ala Ser Met Tyr Thr Pro Asn Ala Gln His Cys Gln
35 40 45

Met Met Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro
50 55 60

Ala Ser Ser Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys
65 70 75 80

Asp Ser Val Thr Gly Thr Leu Pro Lys Val Arg Arg Ala Gly Ala Ile
85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
100 105 110

Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Ile Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val
115 120 125

Ser Lys Val Ser Ser Val Glu Glu Cys Gln Lys Arg Cys Thr Asn Asn
130 135 140

Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Asn Ala
145 150 155 160

Glu Tyr Arg Asn Thr Cys Leu Leu Lys His Ser Pro Gly Gly Thr Pro
165 170 175

Thr Thr Ile Lys Val Leu Asn Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Pro Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His
195 200 205

Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Ala Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Ser Cys Leu Phe Phe
225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Ala Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Arg Val Cys
245 250 255

Met Leu Ala Gly Ser Gln Asp Gly Ala Ala His Ser Ser Leu Gly Asp
260 265 270

Ala Arg Leu Arg Leu Lys Gln Lys Asn Lys Asn Lys Gln Thr Lys Lys
275 280 285

Asn Thr Leu Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gly Val Asp
290 295 300

Phe Gly Gly Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val
305 310 315 320

Cys Gln Glu Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr
325 330 335

Ser Leu Leu Pro Glu Asp Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu
340 345 350

Arg Leu Ser Ser Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Thr Tyr Gly Thr Gln
355 360 365

Gly Ser Ser Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Ser Ser
370 375 380

Val Cys Thr Thr Lys Thr Ser Ser Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser
385 390 395 400

Ser Trp Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Met
405 410 415

Ala Gln Arg His Leu Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val
420 425 430

Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Pro Asp Val Trp
435 440 445

Arg Ile Tyr Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Glu Thr
450 455 460

Pro Phe Ser Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Arg Ile
465 470 475 480

Ser Glu Gly Asn His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu
485 490 495

Asn Tyr Thr Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp
500 505 510

Thr Asn Thr Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser

515 520 525

Lys Glu Lys Gly Glu Ile Gln Asp Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro
530 535 540

Leu Val Thr Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile
545 550 555 560

Thr Gln Arg Met Val Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala
565 570 575

Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ala Cys Lys His Asn Gly Met
580 585 590

Trp Arg Leu Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg
595 600 605

Glu Gln Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile
610 615 620

Leu Glu Lys Thr Gln Ser Ser Asp Gly Asn Ala Arg Met Gln Ala Pro
625 630 635 640

Ala

<210> 2006
<211> 629
<212> PRT
<213> Sequenza artificiale

<220>
<223> Polipeptide sintetico

<400> 2006

Met Leu Ile Lys Leu Pro Leu Lys Trp Val Ser Gln Gly Cys Leu Thr
1 5 10 15

Gln Leu Tyr Lys Asn Thr Phe Phe Lys Gly Gly Asp Leu Thr Ala Met
20 25 30

Tyr Thr Pro Asn Ala His His Cys Gln Met Met Cys Thr Phe His Pro
35 40 45

Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro Glu Ser Ser Thr Asn Asp Val
50 55 60

Asn Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys Asp Ser Val Thr Glu Thr Leu
65 70 75 80

Pro Arg Met Ser Trp Thr Ser Ala Ile Ser Gly His Ser Leu Lys Gln
85 90 95

Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His Arg Asp Ile His Lys Gly Ile
100 105 110

Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val Ser Lys Val Lys Ser Val Glu
115 120 125

Glu Cys Gln Lys Lys Cys Thr Asn Ser Ile His Cys Gln Phe Phe Thr
130 135 140

Tyr Ala Thr Glu Thr Phe Tyr Asn Val Glu Tyr Arg Asn Ser Cys Leu

145 150 155
160

Leu Lys Asn Gly Pro Gly Gly Thr Pro Ser Ser Ile Lys Val Leu
Ala
165 170 175

Asp Val Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ser Cys Ala Leu Ser Glu
Ile
180 185 190

Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His Leu Ala Phe Ser Asp Val
Asp
195 200 205

Val Ala Arg Val Val Thr Pro Asp Ala Phe Val Cys Gln Thr Ile
Cys
210 215 220

Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe Thr Phe Tyr Thr Lys Ala
Trp
225 230 235
240

His Leu Glu Pro Gln Arg Asn Val Cys Phe Leu Lys Thr Ser Lys
Ser
245 250 255

Gly Thr Pro Ser Ser Pro Thr Ser Gln Lys Asn Ala Met Ser Gly
Tyr
260 265 270

Ser Leu Leu Thr Cys Lys Lys Ala Leu Pro Glu Pro Cys His Ser
Lys
275 280 285

Ile Tyr Ser Gly Val Asp Phe Glu Gly Glu Glu Leu Asn Val Thr
Phe
290 295 300

Ala Glu Gly Val Asn Ala Cys Gln Glu Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg
305 310 315 320

Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Arg Pro Glu Asp Cys Arg Gly Glu
325 330 335

Lys Cys Lys Cys Ser Leu Arg Leu Ser Leu Asp Gly Ser Pro Thr Gly
340 345 350

Met Thr Tyr Gly Thr Arg Val Ser Ser Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys
355 360 365

Lys Ser Gly Asp Ser Ser Val Cys Thr Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile
370 375 380

Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Gln Val Lys Leu Arg Ala Gln Ser His Leu Cys Gly Gly Ser Ile
405 410 415

Ile Gly Arg Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Asp Glu Leu
420 425 430

Ser Leu Pro Asp Val Trp Arg Ile Tyr Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser
435 440 445

Glu Ile Thr Lys Glu Thr Pro Phe Ser Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile
450 455 460



His Gln Asn Tyr Lys Ile Thr Asp Gly Gly Ser Tyr Asp Ile Ala Leu
465 470 475 480

Ile Lys Leu Glu Ala Pro Leu Asn Tyr Thr Glu Phe Gln Lys Pro Ile
485 490 495

Cys Leu Pro Ser Lys Asp Asp Thr Asn Thr Thr Tyr Thr Asn Cys Trp
500 505 510

Val Thr Gly Trp Gly Phe Thr Lys Glu Arg Gly Glu Ile Gln Asn Ser
515 520 525

Leu Gln Lys Ala Asn Ile Pro Leu Val Pro Asn Glu Glu Cys Gln Lys
530 535 540

Lys Tyr Arg Asp Tyr Glu Val Asn Lys Gln Met Ile Cys Ala Gly Tyr
545 550 555 560

Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu
565 570 575

Val Cys Lys His Asn Gly Asn Trp His Leu Val Gly Ile Thr Ser Trp
580 585 590

Gly Glu Gly Cys Gly Arg Arg Glu Gln Pro Cys Val Tyr Thr Lys Val
595 600 605

Ala Glu Tyr Val Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Val Gly Asp Gly
610 615 620



His Ala Gly Leu Gly
625

RIVENDICAZIONI

1. Uno o più acidi nucleici codificanti un anticorpo selezionato dal gruppo che consiste in:

(i) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMVTVS
S

e sequenza V_L di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(ii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDAFDIWGQGTMVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASTLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(iii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLV
TVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(iv) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQTPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGTGYGTDFTLTISRLEPEDYGTYYCQQSSRTPWTFGQGTRVEIK;

(v) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLV
TVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(vi) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK;

(vii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPSGGRTTY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWFRELKSNYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPS
RLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(vii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPSGGRTTY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWNRELKSNYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPS
RLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(ix) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVSYIRPSGGRTTY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLLLWARELKSNYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di
QDIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPS
RLSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFGNYYCQQSYTVPYTFGGGTKVEIR;

(x) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMVGQGIRGRSRTSYFAQWGQGTL
VTVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xi) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMMAWVRQAPGKGLEWVSSIVPSGGHTH
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGTL
VTVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGIAARSRTSSVDQWGQGTL
VTVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xiii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGISARSRTSYFDYWGQGTL
VTVSS

e una sequenza V_L di
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xiv) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAWRRIGVPRRDSFDMWGQGTMVT
VSS

e una sequenza V_L di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xv) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMHWVRQAPGKGLEWVSSIYPSRGMTW
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDAFDIWGQGTMVTV
SS

e una sequenza V_L di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xvi) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGVPRRDEFDIWGQGTMVTV
SS

e una sequenza V_L di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xvii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYTMVWVRQAPGKGLEWVSYIYPSGGATF
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMGSYDYIWGFYSDHWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di

QSALTQPPTVSVSPGQTARITCSGNKLGDKYVAWYQQKPGQSPMLVIYQDTKRPSRVSER
FSGSNSANTATLSISGTQALDEADYYCQAWDSSIVIFGGGTRLTVL;

(xviii) un anticorpo comprendente una sequenza V_H di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYRMSWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGRTV
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKFEWRLLFRGIGNDAFDIWGQ
GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

e una sequenza V_L di

QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQRPGQSPVLVIYQDIKRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSPNARVFGSGTKVTVL.

2. Uno o più acidi nucleici di rivendicazione 1, in cui l'anticorpo comprende una sequenza di dominio variabile immunoglobulinico di catena pesante (VH) di
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMVTVS
S

e una sequenza di dominio variabile immunoglobulinico di catena leggera (VL) di
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK.

3. Uno o più acidi nucleici di rivendicazione 1 o rivendicazione 2, in cui l'anticorpo è un anticorpo a lunghezza intera.

4. Uno o più acidi nucleici di rivendicazione 1 o rivendicazione 2, in cui l'anticorpo è un Fab solubile (sFab).

5. Uno o più acidi nucleici di rivendicazione 4, in cui l'anticorpo è una IgG.

6. Uno o più vettori comprendenti l'uno o più acidi nucleici di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5.

7. Uno o più vettori di rivendicazione 6, in cui l'uno o più vettori sono uno o più vettori di espressione.

8. Una o più cellule ospiti comprendenti l'uno o più acidi nucleici di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 o l'uno o più vettori di rivendicazione 6 o rivendicazione 7.

9. Cellula ospite di rivendicazione 8, in cui la cellula è una cellula di mammifero.

10. Cellula ospite di rivendicazione 9, in cui la cellula di mammifero è una cellula di ovaio di criceto cinese (CHO).

11. Metodo di produzione di un anticorpo che lega la forma attiva della callicreina plasmatica umana e non lega la precallicreina umana, comprendente

coltivare la cellula ospite di una qualsiasi delle rivendicazioni 8-10 in un terreno di coltura, producendo in tal modo l'anticorpo.

12. Metodo di rivendicazione 11, comprendente inoltre recuperare l'anticorpo dal terreno di coltura.

13. Metodo di rivendicazione 11 o rivendicazione 12, comprendente inoltre purificare l'anticorpo.

** ** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/18

Figura 1

"FIGURE" = FIGURA

"Prekallikrein" = Precallicreina

"prolylcarboxypeptidase" = prolilcarbossipeptidasi

"Bradykinin" = Bradichinina

"B1/B2 GPCR activation" = attivazione di B1/B2 GPCR

"Edema" = Edema

"Pain" = Dolore

"Inflammation" = Infiammazione

"Prothrombin" = Protrombina

"Thrombin" = Trombina

"Bradykinin stimulates tPA release from endothelial cells" = La bradichinina stimola il rilascio di tPA dalle cellule endoteliali

"Fibrinogen" = Fibrinogeno

"Fibrin" = Fibrina

"tPA" = tPA

"CLOT" = COAGULO

"Plasminogen" = Plasminogeno

"Plasmin" = Plasmina

"Dissolved Clot" = Coagulo disciolto

TAVOLA 2/18

Figura 2

"FIGURE" = FIGURA

"CHANGE IN PAW VOL" = VARIAZIONE NEL VOL DELLA ZAMPA

"vehicle" = veicolo

"Indomethacin" = Indometacina

"TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN" = TEMPO (h) DOPO CARRAGENINA

TAVOLA 3/18

Figura 3

"FIGURE" = FIGURA

"LATENCY" = LATENZA

"vehicle" = veicolo

"Indomethacin" = Indometacina

"TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN" = TEMPO (h) DOPO CARRAGENINA

TAVOLE 4-7/18

Figure 4-7

"FIGURE" = FIGURA

TAVOLA 8-9/18

Figure 8A-8B

"FIGURE" = FIGURA

"Resp. Diff." = Diff. resp.

"Time" = Tempo

"RU" = RU

TAVOLA 10/18

Figura 9

"FIGURE" = FIGURA

"Binders" = Leganti

TAVOLA 11/18

Figura 10A

"FIGURE" = FIGURA

"Human" = Umano

"Cow" = Vacca

"Mouse" = Topo

"Rat" = Ratto

"Pig" = Maiale

"Frog" = Rana

"MACACA" = MACACO

"Dog" = Cane

TAVOLA 12/18

Figura 10B

"FIGURE" = FIGURA

"Human" = Umano

"Cow" = Vacca

"Mouse" = Topo

"Rat" = Ratto

"Pig" = Maiale

"Frog" = Rana

"MACACA" = MACACO

"Dog" = Cane

"Start Catalytic Domain" = Inizio dominio catalitico

TAVOLA 13/18

Figura 10C

"FIGURE" = FIGURA

"Human" = Umano

"Cow" = Vacca

"Mouse" = Topo

"Rat" = Ratto

"Pig" = Maiale

"Frog" = Rana

"MACACA" = MACACO

"Dog" = Cane

"NOTE: The underlined positions are the amino acids that form the catalytic triad (His434, Asp483, and Ser578, numbering based on the human sequence)." = NOTA: Le posizioni sottolineate sono gli amminoacidi che formano la triade catalitica (His434, Asp483, e Ser578, numerazione basata sulla sequenza umana).

TAVOLA 14/18

Figura 11A

"FIGURE" = FIGURA

"pKal and pre-kallikrein binding to DX-2922" = legame di pKal e pre-callicreina a DX-2922

"100 nM pKal" = pKal 100 nM

"500 nM pre-kallikrein" = pre-callicreina 500 nM

"Resp. Diff." = Diff. resp.

TAVOLA 15/18

Figura 11B

"FIGURE" = FIGURA

"pKal and pre-kallikrein binding to M6-D09" = legame di pKal and pre-callicreina a M6-D09

"100 nM pKal" = pKal 100 nM

"500 nM pre-kallikrein" = pre-callicreina 500 nM

"Resp. Diff." = Diff. resp.

TAVOLA 16/18

Figura 12

"FIGURE" = FIGURA

"pKal and pKal-AEBSF complex binding to DX-2922" = legame di pKal e complesso pKAl-EAEBSF a DX-2922

"pKal only" = solo pKal

"Resp. Diff." = Diff. resp.

"Time" = Tempo

TAVOLA 17/18

Figura 13

"FIGURE" = FIGURA

"Response" = Risposta

"HMWK digestion" = digestione con HMWK

"time" = tempo

TAVOLA 18/18

Figura 14

"FIGURE" = FIGURA

"CHANGE IN PAW VOL" = VARIAZIONE NEL VOL DELLA ZAMPA

"vehicle" = veicolo

"Indomethacin" = Indometacina

"TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN" = TEMPO (h) DOPO CARRAGENINA

*** *** ***

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

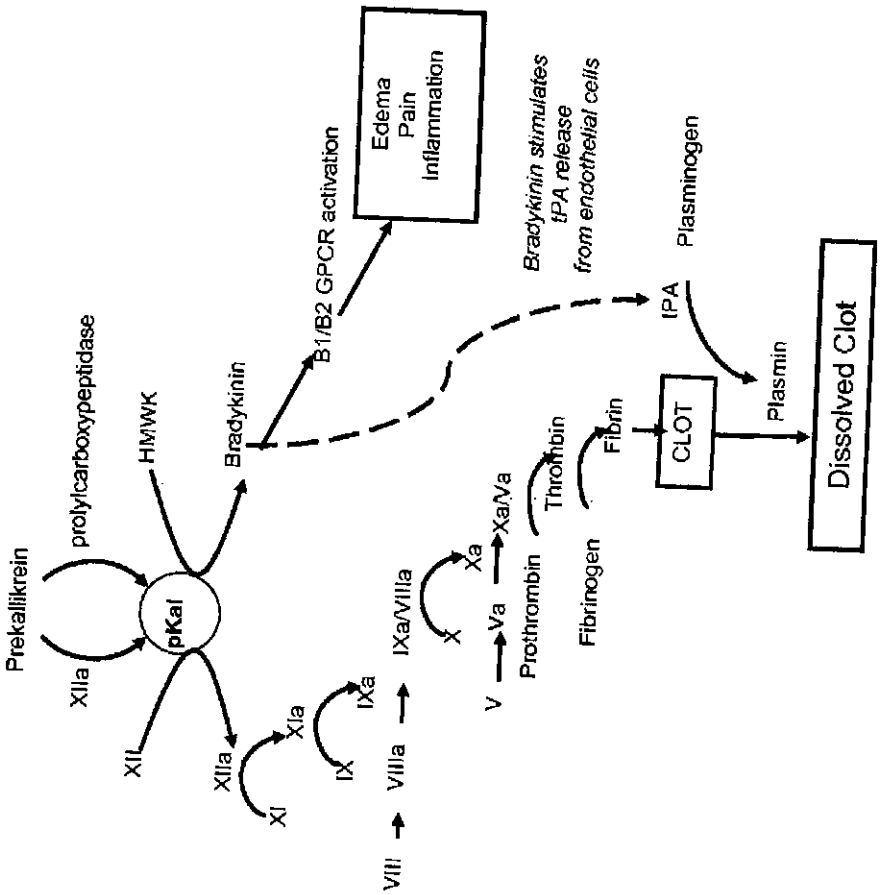

Prekallikrein
prolylcarboxypeptidase
XIIa
pKal
HMWK
XII
Bradykinin
B1/B2 GPCR activation
Edema
Pain
Inflammation
Bradykinin stimulates
tPA release
from endothelial cells
tPA
Plasminogen
Plasmin
Dissolved Clot
CLOT
Fibrin
Thrombin
Fibrinogen
XIIa
XI
XIa
IX
IXa
VIII
VIIIa
IXa/VIIIa
X
Xa
V
Va
Xa/Va
Prothrombin

FIGURE 1

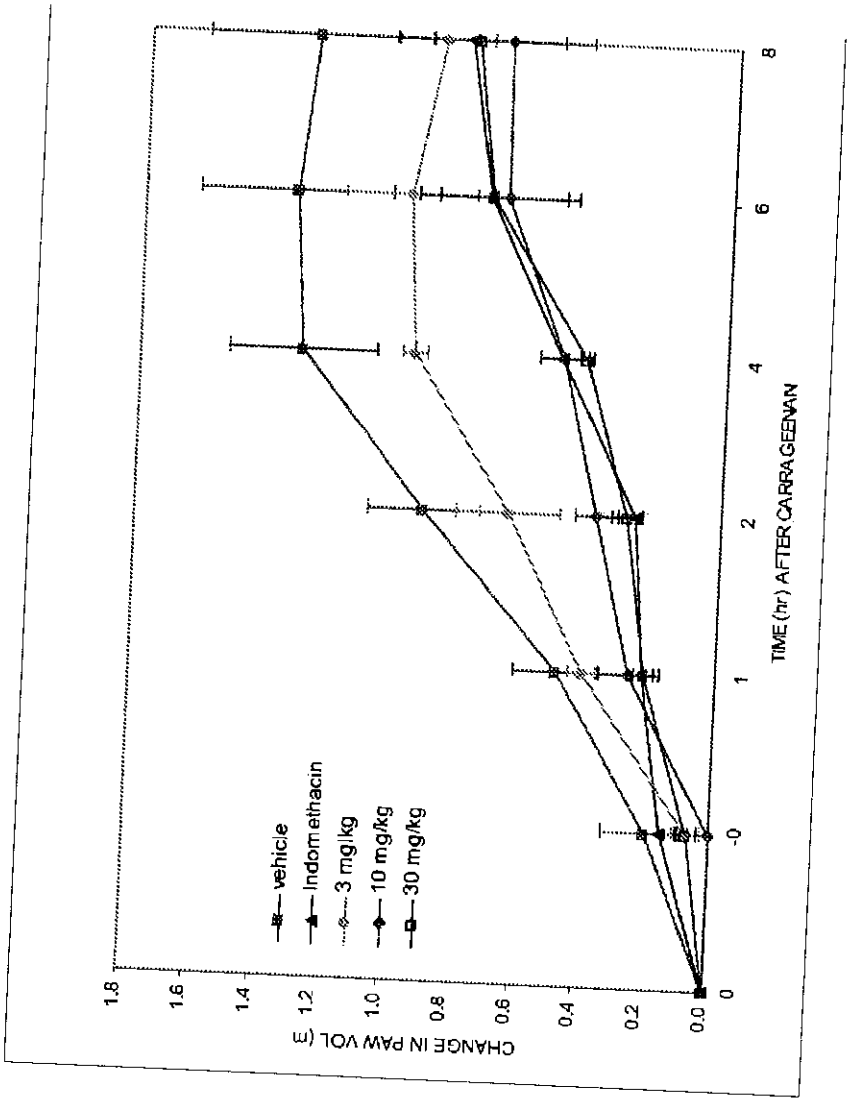

CHANGE IN PAW VOL (ml)
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
-0
1
2
4
6
8
TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN
vehicle
Indomethacin
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg

FIGURE 2

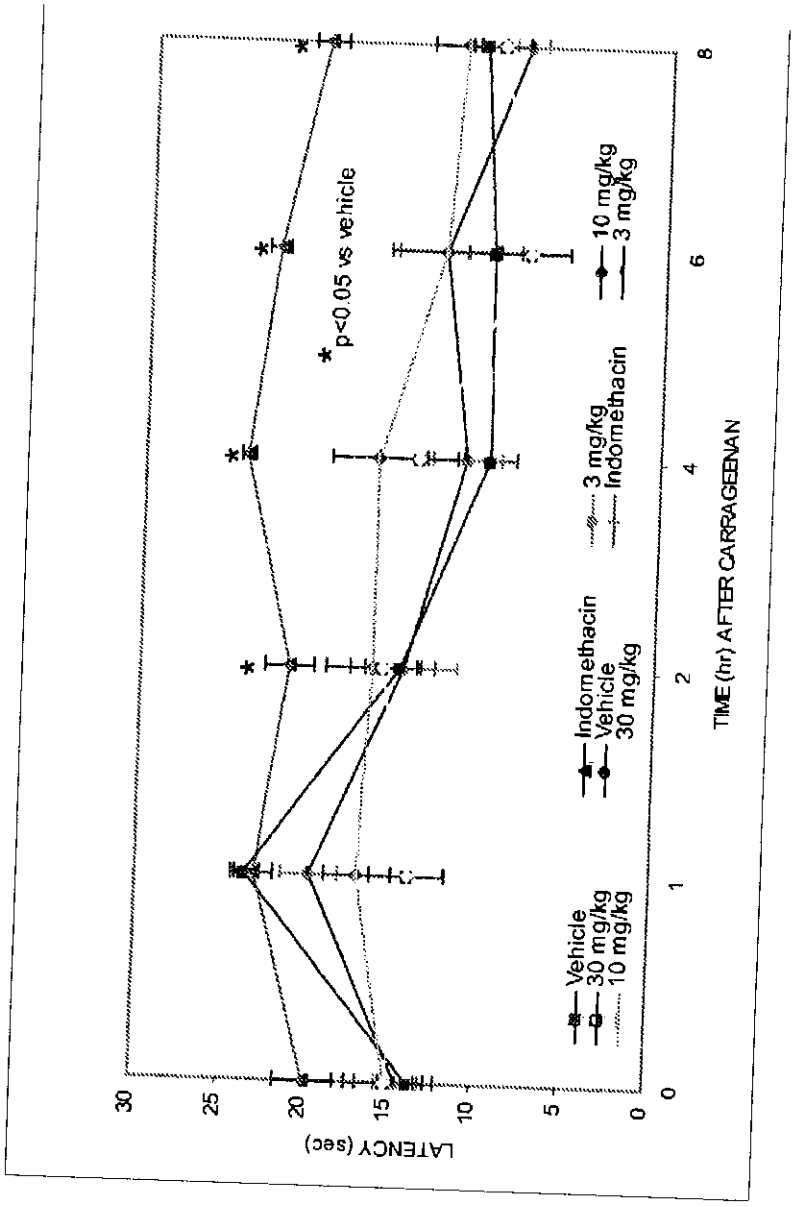

LATENCY (sec)
TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN
*p<0.05 vs vehicle
Vehicle
30 mg/kg
10 mg/kg
Indomethacin
Vehicle
30 mg/kg
3 mg/kg
Indomethacin
10 mg/kg
3 mg/kg

FIGURE 3

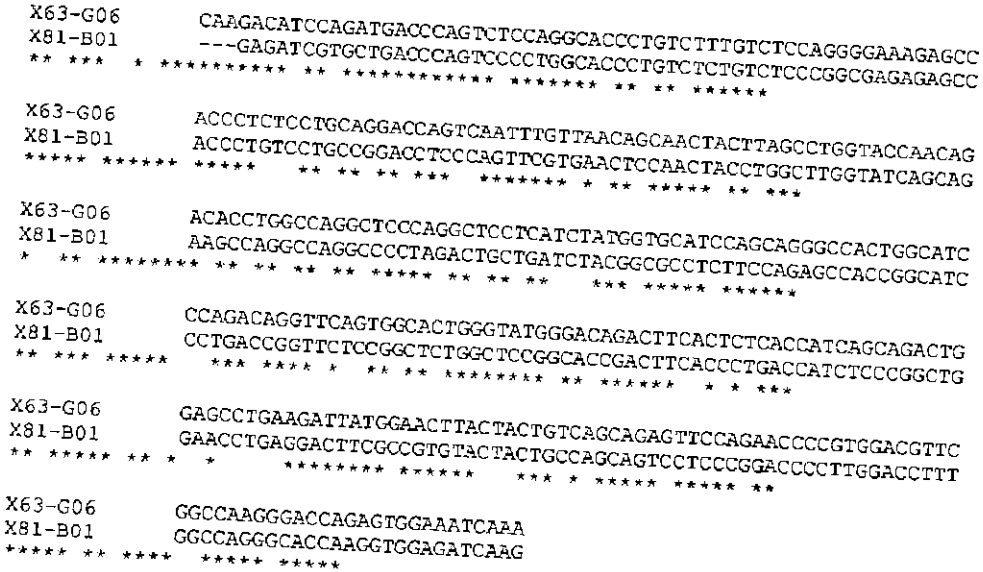

X63-G06 CAAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCC
X81-B01 ---GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGGCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCC
X63-G06 ACCCTCTCCTGCAGGACCAGTCAATTTGTTAACAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAACAG
X81-B01 ACCCTGTCCTGCCGGACCTCCCAGTTCGTGAACTCCAACTACCTGGCTTGGTATCAGCAG
X63-G06 ACACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC
X81-B01 AAGCCAGGCCAGGCCCCTAGACTGCTGATCTACGGCGCCTCTTCCAGAGCCACCGGCATC
X63-G06 CCAGACAGGTTCAGTGGCACTGGGTATGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG
X81-B01 CCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTG
X63-G06 GAGCCTGAAGATTATGGAACTTACTACTGTCAGCAGAGTTCCAGAACCCCGTGGACGTTC
X81-B01 GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCCCGGACCCCTTGGACCTTT
X63-G06 GGCCAAGGGACCAGAGTGGAAATCAAA
X81-B01 GGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG

FIGURE 4

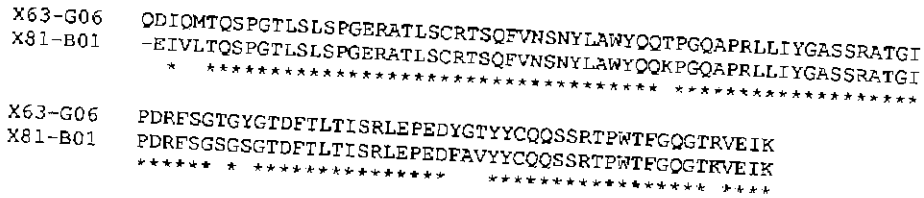

X63-G06 QDIQMTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQTPGQAPRLLIYGASSRATGI
X81-B01 -EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI
X63-G06 PDRFSGTGYGTDFTLTISRLEPEDYGTYYCQQSSRTPWTFGQGTRVEIK
X81-B01 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK

FIGURE 5

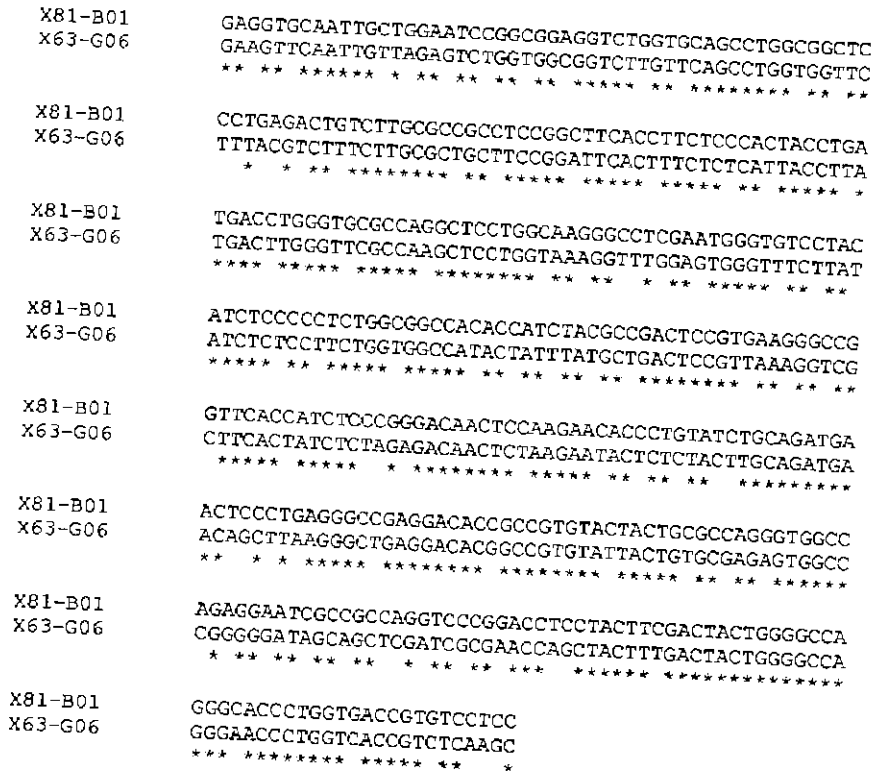

X81-B01
X63-G06
GAGGTGCAATTGCTGGAATCCGGCGGAGGTCTGGTGCAGCCTGGCGGCTC
GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGGTCTTGTTCAGCCTGGTGGTTC
X81-B01
X63-G06
CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCCACTACCTGA
TTTACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGATTCACTTTCTCTCATTACCTTA
X81-B01
X63-G06
TGACCTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTAC
TGACTTGGGTTCGCCAAGCTCCTGGTAAAGGTTTGGAGTGGGTTTCTTAT
X81-B01
X63-G06
ATCTCCCCCTCTGGCGGCCACACCATCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG
ATCTCTCCTTCTGGTGGCCATACTATTTATGCTGACTCCGTTAAAGGTCG
X81-B01
X63-G06
GTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAGATGA
CTTCACTATCTCTAGAGACAACTCTAAGAATACTCTCTACTTGCAGATGA
X81-B01
X63-G06
ACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGTGGCC
ACAGCTTAAGGGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTGGCC
X81-B01
X63-G06
AGAGGAATCGCCGCCAGGTCCCGGACCTCCTACTTCGACTACTGGGGCCA
CGGGGGATAGCAGCTCGATCGCGAACCAGCTACTTTGACTACTGGGGCCA
X81-B01
X63-G06
GGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC
GGGAACCCTGGTCACCGTCTCAAGC

FIGURE 6

```
X81-B01   EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSY
X63-G06   EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSY
          **************************************************

X81-B01   ISPSGGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVA
X63-G06   ISPSGGHTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVA
          **************************************************

X81-B01   RGIAARSRTSYFDYWGQGTLVTVSS
X63-G06   RGIAARSRTSYFDYWGQGTLVTVSS
          ************************
```

FIGURE 7

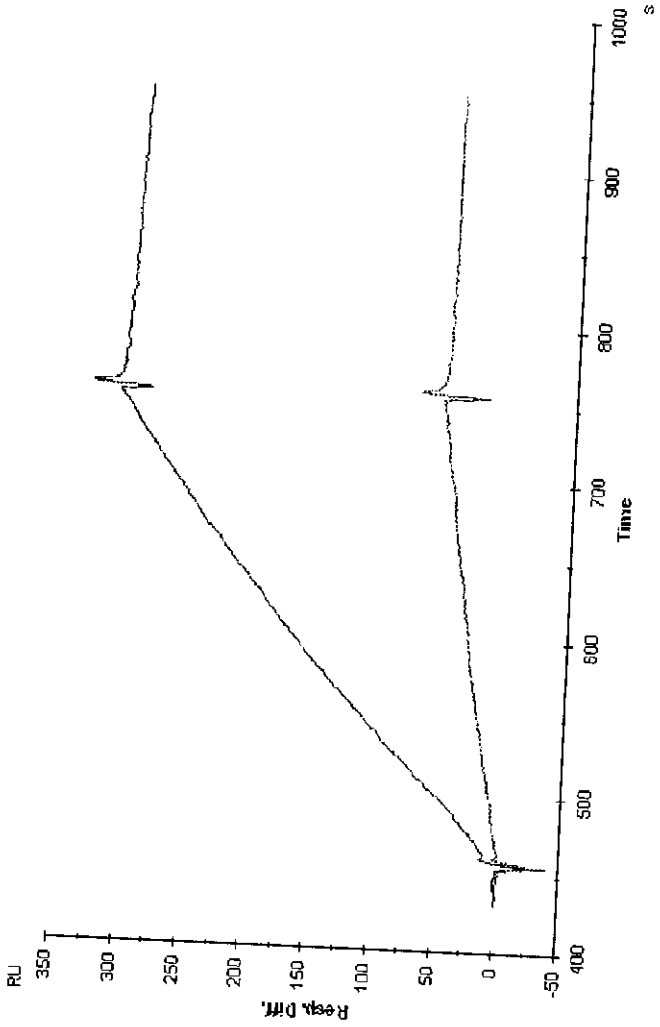

RU
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
Resp. Diff.
400
500
600
700
800
900
1000
s
Time

FIGURE 8A


RU
250
200
150
100
50
0
-50
Resp. Diff.
400
500
600
700
800
900
1000
s
Time

FIGURE 8B

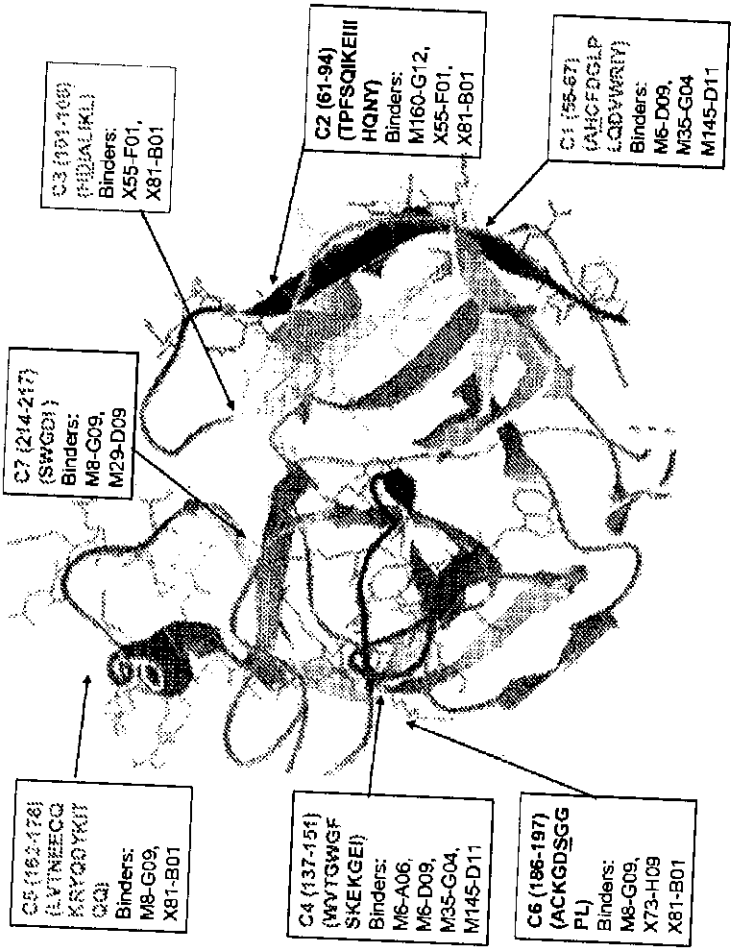

C3 (101-108) (PIDALIKL) Binders: X55-F01, X81-B01
C2 (61-94) (TPFSQIKEIII HQNY) Binders: M160-G12, X55-F01, X81-B01
C1 (55-67) (AHCFDGLP LQDVWRIY) Binders: M6-D09, M35-G04 M145-D11
C7 (214-217) (SWGD) Binders: M8-G09, M29-D09
C5 (162-178) (LVTNEECQ KRYQGYKIT GQ) Binders: M8-G09, X81-B01
C4 (137-151) (MVTGWGF SKEKGEI) Binders: M6-A06, M6-D09, M35-G04, M145-D11
C6 (186-197) (ACKGDSGG PL) Binders: M8-G09, X73-H09 X81-B01

FIGURE 9



FIGURE 10A

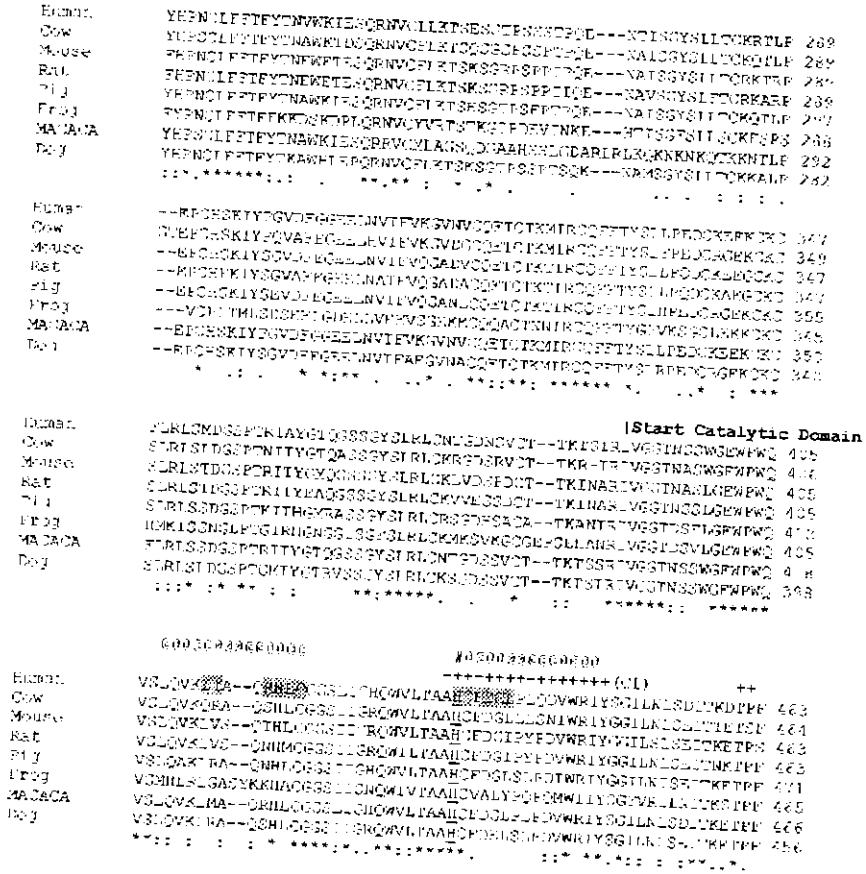


FIGURE 10B

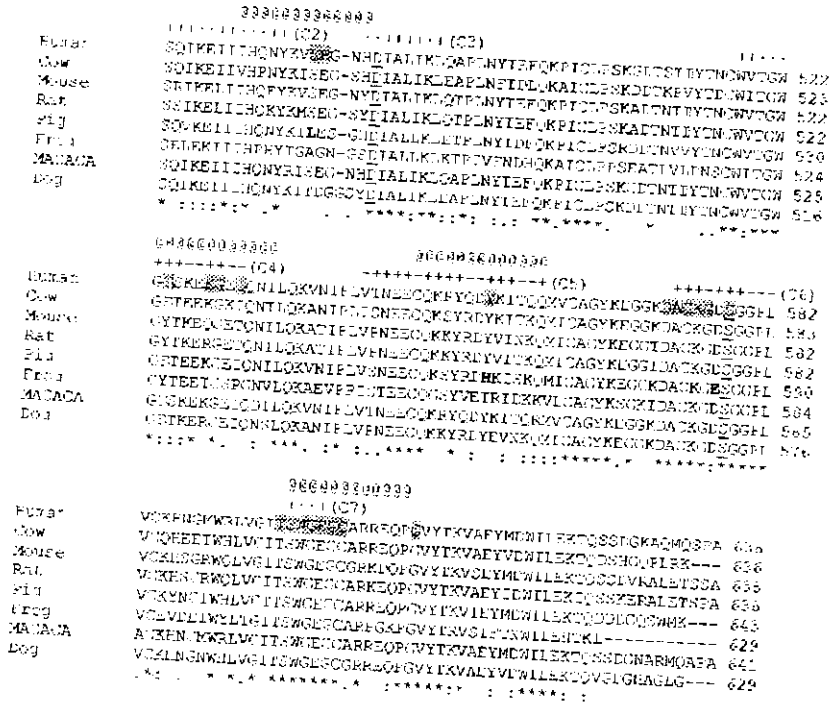


FIGURE 10C

NOTE: The underlined positions are the amino acids that form the catalytic triad (His434, Asp483, and Ser578, numbering based on the human sequence).

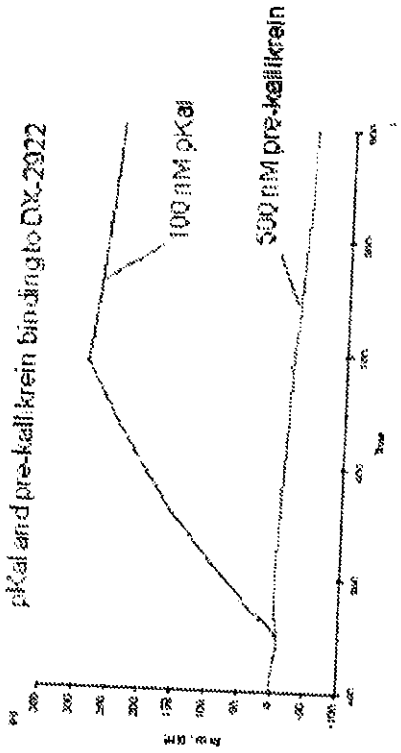

pKal and pre-kallikrein binding to DX-2922
100 nM pKal
500 nM pre-kallikrein

FIGURE 11A

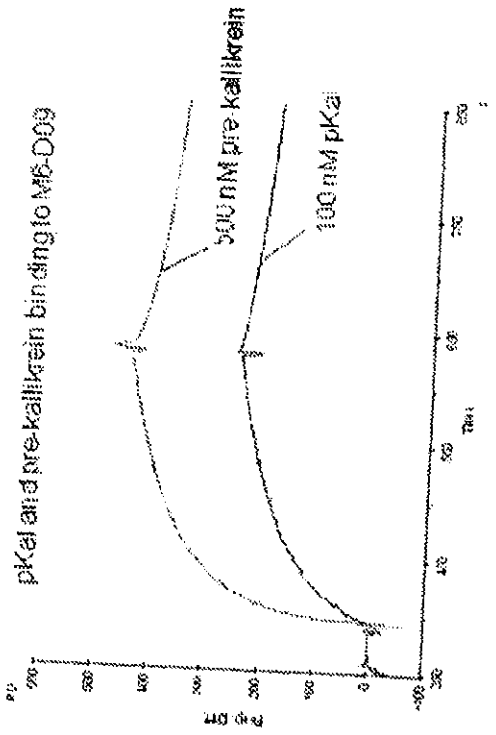
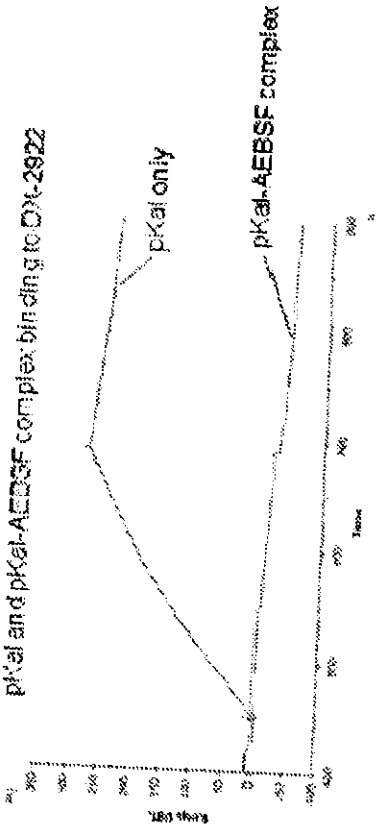

pKal and pre-kallikrein binding to M6-D09
500 nM pre-kallikrein
100 nM pKal

FIGURE 11B


pKal and pKal-AEBSF complex binding to DX-2922
pKal only
pKal-AEBSF complex

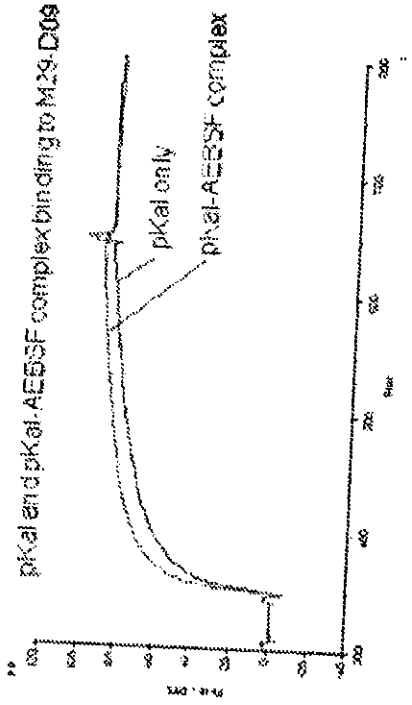

pKal and pKal-AEBSF complex binding to M29-D09
pKal only
pKal-AEBSF complex

FIGURE 12

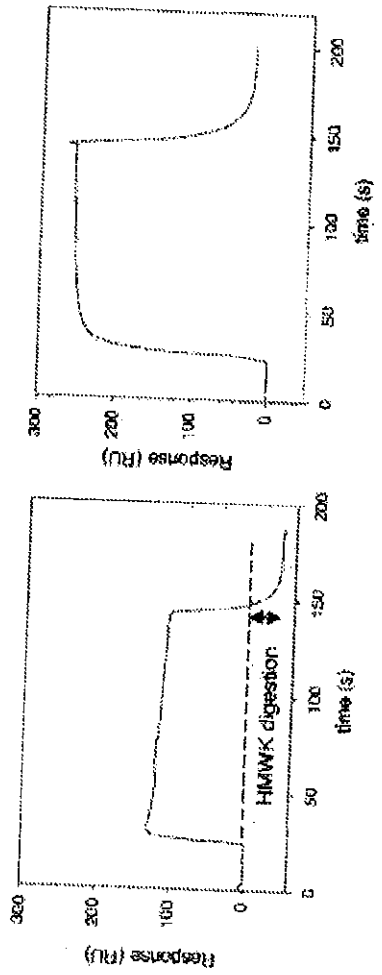


FIGURE 13

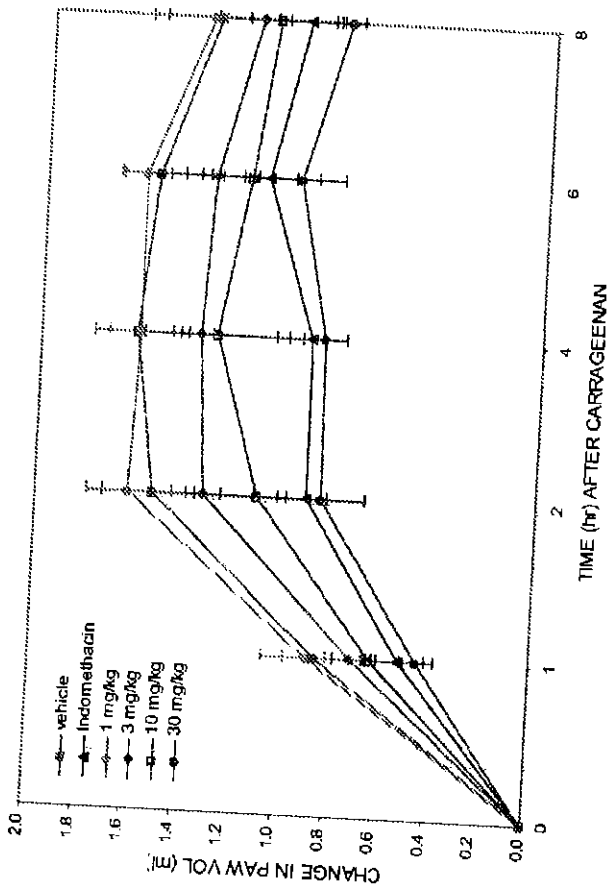

CHANGE IN PAW VOL (ml)
TIME (hr) AFTER CARRAGEENAN
vehicle
Indomethacin
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
0
1
2
4
6
8

FIGURE 14