



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0004563
(43) 공개일자 2013년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7013242
(22) 출원일자(국제) 2010년10월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/053730
(87) 국제공개번호 WO 2011/050262
국제공개일자 2011년04월28일
(30) 우선권주장
12/605,094 2009년10월23일 미국(US)

(71) 출원인
아보트 러보러터리즈
미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트
파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6
에이-1
(72) 발명자
가유르 타리크
미국 매사추세츠주 01746 홀리스톤 워싱턴 스트리트 1014
모르간-라페 수잔 이.
미국 일리노이주 60656 시카고 노스 캔필드 애비뉴 5419
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

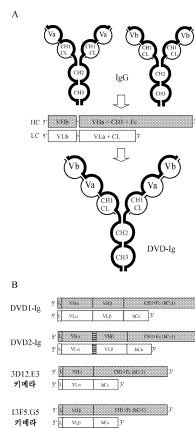
전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 이원 가변 도메인 면역글로불린 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 가공된 다가 및 다특이적 결합 단백질, 이의 제조 방법, 및 특히 질환의 예방, 진단 및/또는 치료에 사용하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

레일리 에드워드 비.

미국 일리노이주 60048 리버티빌 위너스 씨클 1136

킹스버리 질리언 에이.

미국 매사추세츠주 01778 웨일랜드 애쿼덕트 로드 46

필립스 앤드류

미국 일리노이주 60048 리버티빌 가필드 애비뉴 519

왕 제이

미국 일리노이주 60044 레이크 블러프 버터플라이 코트 29726

벨 랜디 엘.

미국 일리노이주 60046 린덴허스트 페더럴 파크웨이 703

노벨 수잔 엠.

미국 일리노이주 60047 롱 그로브 노스 크루거 로드 4531

리 잉춘

미국 일리노이주 60089 버팔로 그로브 뉴필드 드라이브 103

류 권젠

미국 매사추세츠주 01545 슈루즈버리 크림슨 드라이브 14

잉 화

미국 매사추세츠주 01520 홀덴 타일러 드라이브 15

류 즈홍

미국 일리노이주 60031 거니 그레이스톤 드라이브 1455

특허청구의 범위

청구항 1

VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서,

VD1은 제1 중쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 중쇄 가변 도메인이고;

C는 중쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고 단, 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역이고;

(X1)_n은 (X1)₀ 또는 (X1)₁이며;

(X2)_n은 (X2)₀ 또는 (X2)₁이다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함하는 결합 단백질로서,

상기 결합 단백질이 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; 및 HER-2와 HER-2로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항원쌍과 결합할 수 있는, 결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, VD1 및 VD2가 서열번호 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 및 106으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 결합 단백질.

청구항 3

VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서,

VD1은 제1 경쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 경쇄 가변 도메인이고;

C는 경쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고 단, 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역을 포함하지 않고;

(X1)_n은 (X1)₀ 또는 (X1)₁이며;

(X2)_n은 (X2)₀ 또는 (X2)₁이다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함하는 결합 단백질로서,

상기 결합 단백질이 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; 및 HER-2와 HER-2로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항원쌍과 결합할 수 있는, 결합 단백질.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 VD1 및 VD2 경쇄 가변 도메인이 서열번호 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99,

101, 103, 105, 및 107로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 결합 단백질.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, n이 0인 결합 단백질.

청구항 6

제1 VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서,

VD1은 제1 중쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 중쇄 가변 도메인이고;

C는 중쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고, 단 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역이다]를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및

제2 VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서,

VD1은 제1 경쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 경쇄 가변 도메인이고;

C는 경쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역을 포함하지 않고;

(X1)_n은 (X1)₀ 또는 (X1)₁이며;

(X2)_n은 (X2)₀ 또는 (X2)₁이다]를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠

를 포함하는 결합 단백질로서,

상기 결합 단백질이 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; 및 HER-2와 HER-2로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원 쌍과 결합할 수 있는, 결합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 VD1 및 VD2 중쇄 가변 도메인이 서열번호 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 및 106으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VD1 및 VD2 경쇄 가변 도메인이 서열번호 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 및 107로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 결합 단백질.

청구항 8

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X1 또는 X2가 서열번호 1 내지 26으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열인 결합 단백질.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 결합 단백질이 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠 및 2개의 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는, 결합 단백질.

청구항 10

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 영역이 본래의 서열 Fc 영역 및 변이 서열 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 결합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 Fc 영역이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, 및 IgD 기원의 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 결합 단백질.

청구항 12

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 쇄의 VD1 및 상기 제2 폴리펩타이드 쇄의 VD1이 각각 동일한 제1 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득되는, 결합 단백질.

청구항 13

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 쇄의 VD1 및 상기 제2 폴리펩타이드 쇄의 VD1이 각각 상이한 제1 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득되는, 결합 단백질.

청구항 14

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 쇄의 VD2 및 상기 제2 폴리펩타이드 쇄의 VD2가 각각 동일한 제1 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득되는, 결합 단백질.

청구항 15

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 쇄의 VD2 및 상기 제2 폴리펩타이드 쇄의 VD2가 각각 상이한 제1 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득되는, 결합 단백질.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 모 항체가 상기 항원상의 상이한 에피토프들에 결합하는, 결합 단백질.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부가, 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 상기 제2 항원에 결합하는 효능과 상이한 효능으로 상기 제1 항원에 결합하는, 결합 단백질.

청구항 18

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부가, 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 상기 제2 항원에 결합하는 친화성과 상이한 친화성으로 상기 제1 항원에 결합하는, 결합 단백질.

청구항 19

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 사람 항체, CDR 접목 항체 및 사람화된 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 결합 단백질.

청구항 20

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 Fab 단편; a F(ab')₂ 단편; 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; dAb 단편; 분리된 상보성 결정 영역(CDR); 단일쇄 항체; 및 이중항체(diabody)로 이루어

진 그룹으로부터 선택되는, 결합 단백질.

청구항 21

제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 단백질이, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부, 또는 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 나타내는, 결합 단백질.

청구항 22

제22항에 있어서, 상기 목적하는 성질이 하나 이상의 항체 파라미터로부터 선택되는, 결합 단백질.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 항체 파라미터가 항원 특이성, 항원에 대한 친화성, 효능, 생물학적 기능, 에피토프 인지, 안정성, 용해도, 생산 효율, 면역원성, 약리학학, 생체이용률, 조직 교차 반응성, 및 유사 항원 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 결합 단백질.

청구항 24

2개의 폴리펩타이드 쇠가 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 제1 중쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 중쇄 가변 도메인이고;

C는 중쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고, 단 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역이다]를 포함하고;

2개의 폴리펩타이드 쇠가 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 제1 경쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 경쇄 가변 도메인이고;

C는 경쇄 불변 도메인이고;

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고;

X2는 Fc 영역을 포함하지 않고;

$(X1)_n$ 은 $(X1)_0$ 또는 $(X1)_1$ 이며;

$(X2)_n$ 은 $(X2)_0$ 또는 $(X2)_1$ 이다]를 포함하는 4개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는,

2개의 항원과 결합할 수 있는 결합 단백질로서,

상기 VD1 및 VD2 중쇄 가변 도메인이 서열번호 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 및 106으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VD1 및 VD2 경쇄 가변 도메인이 서열번호 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 및 107로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 결합 단백질.

청구항 25

2개의 폴리펩타이드 쇠가 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 제1 중쇄 가변 도메인이고;

VD2는 제2 중쇄 가변 도메인이고;

C는 중쇄 불변 도메인이고;
 X1은 링커이고, 단 이것은 CH1이 아니고;
 X2는 Fc 영역이고;
 (X1)_n은 (X1)₀ 또는 (X1)₁이며;
 (X2)_n은 (X2)₀ 또는 (X2)₁이다]를 포함하고;
 2개의 폴리펩타이드 쇠가 VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서,
 VD1은 제1 경쇄 가변 도메인이고;
 VD2는 제2 경쇄 가변 도메인이고;
 C는 경쇄 불변 도메인이고;
 X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고;
 X2는 Fc 영역을 포함하지 않고;
 (X1)_n은 (X1)₀ 또는 (X1)₁이며;
 (X2)_n은 (X2)₀ 또는 (X2)₁이다]를 포함하는 4개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는,
 2개의 항원과 결합할 수 있는 결합 단백질로서,

상기 DVD-Ig가 CD-20, CD-19, CD-80, CD-22, CD-40, CD-3, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER-2), 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 인슐린-유사 성장 인자 1,2(IGF1,2), 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R), 대식세포 자극 단백질 수용체 타이로신 키나제(RON), 간세포 성장 인자(HGF), 간엽-상피 전이 인자(c-MET), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 초파리 델타 호몰로그 4(DLL4), 뉴로필린(NRP1), 태반 성장 인자(PLGF), 및 v-erb-b2 조류 적아구성 백혈병 바이러스성 암 유전자 호몰로그 3(ErbB3)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 항원과 결합하는, 결합 단백질.

청구항 26

제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 표적에 대해 표면 플라스몬 공명에 의해 측정시 적어도 약 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 및 적어도 약 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 결합 속도 상수(Kon)를 갖는, 결합 단백질.

청구항 27

제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 표적에 대해 표면 플라스몬 공명에 의해 측정시 최대 약 10^{-3} s^{-1} ; 최대 약 10^{-4} s^{-1} ; 최대 약 10^{-5} s^{-1} ; 및 최대 약 10^{-6} s^{-1} 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 해리 속도 상수(Koff)를 갖는, 결합 단백질.

청구항 28

제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 표적에 대해 최대 약 10^{-7} M ; 최대 약 10^{-8} M ; 최대 약 10^{-9} M ; 최대 약 10^{-10} M ; 최대 약 10^{-11} M ; 최대 약 10^{-12} M ; 및 최대 10^{-13} M 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 해리상수(K_D)를 갖는, 결합 단백질.

청구항 29

면역부착 분자, 이미지화제, 치료제 및 세포독성제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 추가로 포함하는, 제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 따른 결합 단백질을 포함하는, 결합 단백질 집합체.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제제가 방사선표지, 효소, 형광 표지, 발광 표지, 생물 발광 표지, 자기 표지 및 비오틴

으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 이미지화제인, 결합 단백질 접합체.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 이미지화제가 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , 및 ^{153}Sm 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 방사선표지인, 결합 단백질 접합체.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 제제가 항-대사물, 알킬화제, 항생제, 성장 인자, 사이토킨, 항-혈관형성제, 항-유사분열제, 안트라사이클린, 독소 및 아포토시스 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제 또는 세포독성제인, 결합 단백질 접합체.

청구항 33

제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화된 결합 단백질인, 결합 단백질.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 결정이 담체 부재 약제학적 제어 방출 결정인, 결합 단백질.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 결합 단백질의 가용성 대응물보다 큰 생체내 반감기를 갖는, 결합 단백질.

청구항 36

제33항에 있어서, 생물학적 활성을 보유하는, 결합 단백질.

청구항 37

제1항, 제3항, 제6항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 따른 결합 단백질 아미노산 서열을 암호화하는, 분리된 핵산.

청구항 38

제37항에 따른 분리된 핵산을 포함하는, 벡터.

청구항 39

제38항에 있어서, pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, 및 pBJ로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 벡터.

청구항 40

제38항에 따른 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 41

제40항에 있어서, 원핵 세포인, 숙주 세포.

청구항 42

제41항에 있어서, 이.콜라이(*E. Coli*)인, 숙주 세포.

청구항 43

제40항에 있어서, 진핵 세포인, 숙주 세포.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 진핵 세포가 원생동물 세포, 동물 세포, 식물 세포 및 진균류 세포로 이루어진 그룹으로

부터 선택되는, 숙주 세포.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 진핵 세포가 포유동물 세포, 조류 세포 및 곤충 세포로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동물 세포인, 숙주 세포.

청구항 46

제45항에 있어서, CHO 세포인, 숙주 세포.

청구항 47

제45항에 있어서, COS인, 숙주 세포.

청구항 48

제43항에 있어서, 효모 세포인, 숙주 세포.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 효모 세포가 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*)인, 숙주 세포.

청구항 50

제45항에 있어서, 곤충 Sf9 세포인, 숙주 세포.

청구항 51

결합 단백질을 제조하기에 충분한 조건하에서 배양 배지에서 제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포를 배양함을 포함하는, 결합 단백질을 제조하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제조된 결합 단백질의 50% 내지 75%가 이원 특이적 4가 결합 단백질인, 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 제조된 결합 단백질의 75% 내지 90%가 이원 특이적 4가 결합 단백질인, 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 제조된 결합 단백질의 90% 내지 95%가 이원 특이적 4가 결합 단백질인, 방법.

청구항 55

제51항의 방법에 따라 제조된, 단백질.

청구항 56

제1항 내지 제36항 및 제55항 중 어느 한 항의 결합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 추가 치료제가 치료제, 이미징화제, 세포독성제, 혈관형성 억제제; 키나제 억제제; 공동 자극 분자 차단제; 부착 분자 차단제; 항-사이토킨 항체 또는 이의 기능성 단편; 메토크세이트; 사이클로스포린; 라파마이신; FK506; 검출가능한 표지 또는 리포터; TNF 길항제; 항류마티스제; 근육 이완제, 진통제, 비스테로이드 소염 약물 (NSAID), 진정제, 마취제, 진정제(sedative), 국부 마취제, 신경근 차단제, 항미생물제, 항

건선제, 코르티코스테로이드, 동화성 스테로이드, 에리트로포이에틴, 면역화제, 면역글로불린, 면역억제제, 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 방사선약제, 항우울제, 항정신제, 자극제, 천식 약제, 베타 효능제, 흡입 스테로이드, 에피네프린 또는 유사체, 사이토킨 및 사이토킨 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제36항 및 제55항 중 어느 한 항의 결합 단백질을 피험체에게 투여하여 치료가 달성되는, 피험체의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 장애가 류마티스성 관절염, 골관절염, 연소성 만성 관절염, 패혈성 관절염, 라임 관절염, 건선 관절염, 반응성 관절염, 척추관절증, 전신 홍반성 낭창, 크론 질환, 대장염, 장 염증 질환, 인슐린 의존성 진성 당뇨병, 갑상선염, 천식, 알레르기성 질환, 건선, 피부경화증, 이식편 대 숙주 질환, 기관 이식 거부, 기관 이식과 관련된 급성 또는 만성 면역 질환, 유육종증, 동맥경화증, 파종성 혈관내 응고, 가와사키병, 그레이트병, 신증후군, 만성 피로 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쇼렌라인 자반증, 신장의 현미경적 혈관염, 만성 활성 간염, 포도막염, 패혈성 쇼크, 독소 쇼크 증후군, 패혈증 증후군, 악액질, 감염성 질환, 기생충 질환, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 횡단성 척수염, 헌팅톤 무도병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중, 원발성 담즙성 간경변, 용혈성 빈혈, 악성 종양, 심부전증, 심근경색, 에디슨병, 산발성 질환, 다분비선 제I형 결핍증 및 다분비선 제II형 결핍증, 슈미트 증후군, 성인성(급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청반응 음성 관절염, 관절염, 라이터병, 건선성 관절염, 케양성 대장염성 관절염, 장병증성 관절염, 클라미디아증, 예르시니아 및 살모넬라 관련 관절염, 척추관절염, 죽종 질환/동맥경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역 수포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 유천포창, 선상 IgA 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 크롬즈 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 연소성 악성 빈혈, 근통성 뇌염/로얄 프리(Royal Free) 질환, 만성 점막 피부 칸디다증, 거세포 동맥염, 원발성 경화성 간염, 잠복성 자가면역 간염, 후천성 면역결핍 질환 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, B형 간염, C형 간염, 공통 가변성 면역결핍증(공통 가변성 감마글로불린저혈증), 확장형 심근증, 여성 불임증, 난소 부전증, 조숙 난소부전, 섬유성 폐 질환, 잠복성 섬유조직 폐포염, 후-염증성 간질성 폐질환, 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환, 조합성 결합 조직 질환 관련 폐 질환, 전신성 경화증 관련 간질성 폐 질환, 류마티스성 관절염 관련 간질성 폐 질환, 전신 홍반성 낭창 관련 폐 질환, 피부근염/다발성 근염 관련 폐 질환, 쇼그렌 질환 관련 폐 질환, 강직성 척추염 관련 폐 질환, 혈관염 범발성 폐 질환, 혈철증 관련 폐 질환, 약물-유도된 간질성 폐 질환, 섬유증, 방사선 섬유증, 폐색성 세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 림프구성 침윤성 폐 질환, 감염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역 간염, 1형 자가면역 간염(전형적 자가면역 또는 루포이드 간염), 2형 자가면역 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개된 저혈당증, 흑색 극세포증에 따른 B형 인슐린 저항성, 부갑상선 기능저하증, 기관 이식과 관련된 급성 면역 질환, 기관 이식과 관련된 만성 면역 질환, 골관절염, 원발성 경화성 담관염, 1형 건선, 2형 건선, 특발성 백혈구감소증, 자가면역 호중구감소증, 신장 질환 NOS, 사구체신염, 신장의 현미경적 혈관염, 라임병, 원판양 홍반성 낭창, 남성 불임증 특발증 또는 NOS, 정자 자가면역, 다발성 경화증(모든 아형), 교감성 안염, 결합 조직 질환에 속발성인 폐 고혈압증, 구드패스튜어 증후군, 결절성 다발성 동맥염의 폐 징후, 급성 류마티스성 열, 류마티스성 척추염, 스틸씨 병, 전신성 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스 병/동맥염, 자가면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소증, 자가면역 갑상선 질환, 갑상선 기능항진증, 갑상선종증 자가면역 갑상선 기능저하증(하시모토 병), 위축성 자가면역 갑상선 기능저하증, 원발성 점액수종, 수정체성 혈관염, 원발성 혈관염, 백반증 급성 간 질환, 만성 간 질환, 알콜성 경변, 알콜 유도 간 손상, 콜레오사타티스(choleostatis), 특이체질성 간 질환, 약물 유도 간염, 비알콜성 지방간염, 알레르기 및 천식, B 그룹 스트렙토코커스(streptococci) (GBS) 감염, 정신 장애(예를 들어, 우울증 및 정신분열증), Th2 형 및 Th1 형 매개 질환, 급성 및 만성 통증(상이한 형태의 통증), 및 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 결장암, 췌장암, 난소암, 전립선암 및 직장암과 같은 암종 및 조혈 악성종양(백혈병 및 림프종), A베타 지방단백질혈증, 말초청색증, 급성 및 만성 기생충성 또는 감염성 과정, 급성 백혈병, 급성 림프성모구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 급성 또는 만성 세균 감염, 급성 췌장염, 급성 신부전증, 선암종, 공기 이소성 심방박동, AIDS 치매 합병증, 알콜 유도 간염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 동종이식 거부, 알파-1-안티트립신 결핍, 근위축성 측삭 경화증, 빈혈, 양기나 협심증, 전각 세포 퇴화, 항 cd3 치료, 항 인지질 증후군, 항-수용체 과민성 반응, 대동맥 및 말초 결찰증, 대동맥 해부, 동맥 고혈압, 동맥 경화증, 동정맥 누공, 운동실조증, 심방세동(지연 또는 발작성), 심방조동, 동정맥 막힘, B 세포 림프종, 골 이식 거부, 골수 이식(BMT) 거부, 좌각차단, 버키트 림프종, 화상, 심장성 부정맥, 심장성 기절 증후군, 심장

중양, 심근증, 심폐 우회 염증 반응, 연골 이식 거부, 소뇌피질 퇴화, 소뇌 장애, 혼란 또는 다초점 심방 빈맥, 화학치료 관련 장애, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 알콜증, 만성 염증 병리, 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 폐쇄 폐 질환(COPD), 만성 살리실레이트 중독, 결장직장 암증, 울혈성 심부전, 결막염, 접촉성 피부염, 폐 심장, 관상 동맥 질환, 크루츠펠트-자콕(Creutzfeldt-Jakob) 질환, 배양 음성 패혈증, 낭성유증, 사이토킨 치료 관련 장애, 권투선수치매(Dementia pugilistica), 탈수조성질환, 땀기 출혈열, 피부염, 피부학적 증상, 당뇨병, 진성 당뇨병, 당뇨병성 동맥경화 질환(diabetic atherosclerotic disease), 광범위 루이체 질환, 확장성 울혈성 심근증, 기저핵 장애, 중년 다운 증후군, CNS 도파민 수용체 차단 약물에 의해 유도된 약물 유도 운동 장애, 약물 과민증, 습진, 뇌척수염, 심내막염, 내분비질환, 후두개염, 엡스타인-바르 바이러스 감염, 피부홍통증, 추체외로 및 소뇌 장애, 가족성 적혈구잠식성 림프조직구증, 태아 흡선 이식 거부, 프리드리히 운동실조증, 기능성 말초 동맥 장애, 진균류 패혈증, 가스괴저, 위궤양, 사구체신염, 임의의 기관 또는 조직 이식 거부, 그람 음성 패혈증, 그람 양성 패혈증, 세포내 기관으로 인한 육아종, 모발 세포 백혈병, 할러포르텐-스파츠 질환(Hallervorden-Spatz disease), 하시모토 갑상선염, 고초열, 심장 이식 거부, 혈액소증, 혈액투석, 용혈성 요독 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 간염(A), 허스 다발 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 호지킨 질환, 과운동성 장애, 과민성 반응, 과민성 폐렴, 고혈압, 운동 부족 장애, 시상하부-뇌하수체-부신피질계 평가, 특발성 애디슨 질환, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개 세포독성, 무력증, 유아 척추 근육 위축증, 대동맥 염증, 인플루엔자 A, 이온화 방사선 노출, 홍채섬모체염/자궁염/광학적 신경근염, 허혈 관류 손상, 허혈 뇌졸중, 연소성 류마티스 관절염, 연소성 척추 근육 위축증, 카포시 육종, 신장 이식 거부, 레지오넬라, 리슈마니아증, 나병, 피질척수계 병변, 지방부종, 간 이식 거부, 림프부종, 말라리아, 악성 림프종, 악성 조직구증, 악성 흑색종, 뇌막염, 수막염 균혈증, 대사/특발성, 편두통, 미토콘드리아 다중 시스템 장애, 복합 연결 조직 질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 다발성 골수종, 다발성 시스템 퇴화(만셀 데제린-토마스 쉬-드라거 및 마차도-조셉), 중증 근무력증, 세포내 마이코박테리움 감염증, 마이코박테리움 결핵, 골수이형성증후군, 심근 경색, 심근 허혈 장애, 비인두 암증, 신생아 만성 폐 질환, 신염, 신증, 신경퇴행성 질환, 신경성 I 근육 위축증, 호중구감소성 발열, 비-호지킨 림프종, 복부 대동맥 및 이의 지류 폐색, 폐색성 동맥 질환, okt3 치료, 고환염/부고환염, 고환염/절관절제술 반전 과정, 기비대, 골다공증, 췌장 이식 거부, 췌장 암증, 부수종양성 증후군/악성 고칼슘혈증, 부갑상선 이식 거부, 골반 염증 질환, 다년성 비염, 심막 질환, 말초 동맥경화 질환, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성빈혈, 폐포자충 폐렴, 폐렴, POEMS 증후군 (다발신경병증, 장기비대, 내분비질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 및 피부 변화 증후군), 관류후 증후군, 펌프후 증후군, MI 후 심장절개 증후군, 자간전증, 전진적 상핵 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 치료, 레이노드 현상 및 질환, 레이노드 질환, 레프섬 질환, 일반 협소 QRS 심근증, 신혈관성고혈압, 제관류 손상, 제한성 심근병증, 육종, 피부경화증, 노인 무도병, 루이체형 노인성 치매, 혈청음성 관절병증, 쇼크, 겸상적혈구 빈혈증, 피부 동종이식 거부, 피부 변화 증후군, 소장 이식 거부, 고형 종양, 특이적 부정맥, 척추운동실조, 척추소뇌 퇴화, 스트렙토코커스 근염, 소뇌 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신 아나필락시스, 전신 염증 반응 증후군, 전신 개시 연소성 류마티스 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 말초혈관 확장증, 폐색성 혈전 혈관염, 혈소판감소증, 독성, 이식, 외상/출혈, III형 과민성 반응, IV형 과민성, 불안정 앙기나, 요독증, 요로패혈증, 두드러기, 승모관 심장 질환, 하지 정맥, 혈관염, 정맥동 질환, 정맥동 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균류 감염, 바이탈 뇌염/무균성 수막염, 바이탈-연관 적혈구식작용 증후군, 웨른니케-코르사코프 증후군, 윌슨 질환, 임의의 기관 또는 조직의 이종이식 거부, 급성 관상 증후군, 급성 특발성 다발신경근염, 급성 염증 신경근병증, 급성 허혈, 성인 스틸스 질환, 원형탈모증, 아나필락시스증(anaphylaxis), 항-인지질 항체 증후군, 재생불량성빈혈, 동맥경화증, 아토피성 습진, 아토피성 피부염, 자가면역 피부염, 스트렙토코커스 감염과 관련된 자가면역 장애, 자가면역 장병증, 자가면역 난청, 자가면역 림프구증식성 증후군 (ALPS), 자가면역 심근염, 자가면역 미성숙 난소 부전증, 안건염, 기관지확장증, 수포성 유전포창, 심혈관 질환, 악성 항인지질 증후군, 셀리악 질환(celiac disease), 경추 척추증, 만성 허혈, 반흔성 유전포창, 다발성 경화에 대한 위험을 갖는 임상적으로 분리된 증후군(cis), 결막염, 유년기 개시 정신성 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 누낭염, 피부근염, 당뇨 망막증, 진성 당뇨병, 요추간판탈출증, 추간판 내장증, 약물 유도 면역 용혈성 빈혈, 심내막염, 자궁내막증, 내안구염, 결공막염, 다형홍반, 중증 다형홍반, 임신성 유전포창, 길레인 바레 증후군(Guillain-Barre syndrome) (GBS), 건초열, 휴즈 증후군(Hughes syndrome), 특발성 파킨슨 질환, 특발성 간질 폐렴, IgE-매개 알레르기, 면역 용혈성 빈혈, 봉입체 근염, 감염성 안구 염증 질환, 염증 수초탈락 질환, 염증 심장 질환, 염증 신장 질환, IPF/UIP, 홍채염, 각막염, 건성각결막염, 쿠스마울 질환 또는 쿠스마울-마이어 질환, 란드리 마비, 랑게르한스 세포 조직구증, 열성홍반(livedo reticularis), 황반변성, 미시적 혈관염, 경직성 척추염, 운동 뉴런 장애, 점막 유전포창, 다발성 기관 부전증, 중증 근무력증, 골수이형성증, 심근염, 신경근 장애, 신경병증, 비-A 비-B 간염, 시신경염, 골용해, 난소암, 소수관절 JRA, 말초 동맥 폐색성 질환 (PAOD), 말초 혈관 질환 (PVD), 말초 동맥 질환 (PAD), 정맥염, 결절성 다

발 동맥염 (또는 결절성 동맥주위염), 다발연골염, 측두동맥염, 회색질척수염, 다발성 관절 JRA, 다발성 내분비 결핍 증후군, 다발성근염, 류마티스성 다발성 근육통 (PMR), 펌프 후 증후군, 1차 파킨슨병, 전립선 및 직장암 및 조혈 악성 (백혈병 및 림프종), 전립선염, 순수적혈구 저형성증, 1차 부신 부전증, 재발성 시속신경근염, 협착증, 류마티스 심장 질환, 사포 (활막염, 여드름, 농포증, 및 골염), 피부경화증, 2차 아밀로이드증, 폐 쇼크, 상공막염, 좌골신경통, 2차 부신 부전증, 실리곤 관련 연결 조직 질환, 스넬돈-윌킨슨(sneddon-wilkinson) 피부 증, 강직성 척추염, 스티븐-존슨 증후군 (SJS), 전신 염증 반응 증후군, 일시적 동맥염, 톡소플라스믹 망막증, 독성 표피 괴사, 횡단척수염, TRAPS (종양 괴사 인자 수용체, 1형 알레르기 반응, II형 당뇨병, 두드러기, 통상의 간질 폐렴 (UIP), 혈관염, 춘계각결막염, 바이러스 망막염, 보그트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 증후군 (VKH 증후군), 습윤 황반 퇴화, 상처 치료, 관절병증과 관련된 여시니아 및 살모넬라 증을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 비경구, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 기관지내, 복강내, 캡셀내, 연골내, 강내, 세포내, 소뇌내, 소뇌심실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심장주위내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척추내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 방광내, 일시주사(bolus), 질내, 직장, 협측, 설하, 비내 및 경피투여로부터 선택되는 하나 이상의 방식으로 피검체에 투여되는, 방법.

청구항 62

2개의 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린을 제조하는 방법으로서,

- a) 제1 항원과 결합할 수 있는 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계;
- b) 제2 항원과 결합할 수 있는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계;
- c) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고,

VD2는 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고,

C는 중쇄 불변 도메인이고,

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고,

X2는 Fc 영역이고,

$(X1)_n$ 은 $(X1)_0$ 또는 $(X1)_1$ 이며,

$(X2)_n$ 은 $(X2)_0$ 또는 $(X2)_1$ 이다]를 포함하는 제1 및 제3 폴리펩타이드 쇄를 작제하는 단계;

- d) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고,

VD2는 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고,

C는 경쇄 불변 도메인이고,

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고,

X2는 Fc 영역을 포함하지 않고,

$(X1)_n$ 은 $(X1)_0$ 또는 $(X1)_1$ 이며,

$(X2)_n$ 은 $(X2)_0$ 또는 $(X2)_1$ 이다]를 포함하는 제2 및 제4 폴리펩타이드 쇄를 작제하는 단계; 및

- e) 상기 제1 및 상기 제2 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린이 생성되도록 상기 제1, 제2, 제3 및 제4 폴리펩타이드 쇄를 발현시키는 단계

를 포함하고,

상기 결합 단백질은 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-

2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; 및 HER-2와 HER-2로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원 쌍과 결합할 수 있는, 이원 가변 도메인 면역글로불린을 제조하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 VD1 및 VD2 중쇄 가변 도메인이 서열번호 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 및 106으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VD1 및 VD2 경쇄 가변 도메인이 서열번호 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 및 107로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 사람 항체, CDR 접목 항체 및 사람화된 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 Fab 단편; a F(ab')₂ 단편; 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; dAb 단편; 분리된 상보성 결정 영역(CDR); 단일쇄 항체; 및 이중항체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제62항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는, 방법.

청구항 67

제62항에 있어서, 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는, 방법.

청구항 68

제62항에 있어서, 상기 Fc 영역이 본래의 서열 Fc 영역 및 변이 서열 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 69

제62항에 있어서, 상기 Fc 영역이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, 및 IgD 기원의 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

제66항에 있어서, 상기 목적하는 성질이 하나 이상의 항체 파라미터로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제67항에 있어서, 상기 목적하는 성질이 하나 이상의 항체 파라미터로부터 선택되는, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 항체 파라미터가 항원 특이성, 항원에 대한 친화성, 효능, 생물학적 기능, 에피토프 인지, 안정성, 용해도, 생산 효율, 면역원성, 약리학, 생체이용률, 조직 교차 반응성, 및 유사 항원 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 항체 파라미터가 항원 특이성, 항원에 대한 친화성, 효능, 생물학적 기능, 에피토프 인지, 안정성, 용해도, 생산 효율, 면역원성, 약리역학, 생체이용률, 조직 교차 반응성, 및 유사 항원 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제62항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부가, 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 상기 제2 항원에 결합하는 친화성과 상이한 친화성으로 상기 제1 항원에 결합하는, 방법.

청구항 75

제62항에 있어서, 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부가, 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 상기 제2 항원에 결합하는 효능과 상이한 효능으로 상기 제1 항원에 결합하는 방법.

청구항 76

목적하는 성질을 갖는, 2개의 항원에 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린을 제조하는 방법으로서,

a) 제1 항원과 결합할 수 있고 상기 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계;

b) 제2 항원과 결합할 수 있고 상기 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계;

c) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고,

VD2는 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고,

C는 중쇄 불변 도메인이고,

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고,

X2는 Fc 영역이고,

$(X1)_n$ 은 $(X1)_0$ 또는 $(X1)_1$ 이며,

$(X2)_n$ 은 $(X2)_0$ 또는 $(X2)_1$ 이다]를 포함하는 제1 및 제3 폴리펩타이드쇄를 작제하는 단계;

d) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서,

VD1은 상기 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고,

VD2는 상기 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고,

C는 경쇄 불변 도메인이고,

X1은 링커이고, 단, 이것은 CH1이 아니고,

X2는 Fc 영역을 포함하지 않고,

$(X1)_n$ 은 $(X1)_0$ 또는 $(X1)_1$ 이며,

$(X2)_n$ 은 $(X2)_0$ 또는 $(X2)_1$ 이다]를 포함하는 제2 및 제4 폴리펩타이드쇄를 작제하는 단계; 및

e) 목적하는 성질을 갖는, 상기 제1 및 상기 제2 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린이 생성되도록, 상기 제1, 제2, 제3 및 제4 폴리펩타이드쇄를 발현시키는 단계를 포함하고,

상기 결합 단백질은 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와

DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; 및 HER-2와 HER-2로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원 쌍과 결합할 수 있는, 이원 가변 도메인 면역글로불린을 제조하는 방법.

청구항 77

제6항의 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법으로서,

- (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계;
- (b) 중쇄 및/또는 경쇄의 $(X1)_1$ 의 길이 및/또는 서열을 변경하여 변경된 중쇄 및/또는 경쇄를 제공하는 단계; 및
- (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 향상된 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

제6항의 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법으로서,

- (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계;
- (b) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ 이 $VD2-(X1)_n-VD1-C-(X2)_n$ 으로 변경되도록 제 1 및 제 2 폴리펩타이드 쇄를 변경하여 변경된 중쇄 및 경쇄를 제공하는 단계; 및
- (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 향상된 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

제6항의 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법으로서,

- (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계;
- (b) 중쇄 및/또는 경쇄의 VD1 또는 VD2 중 하나만의 서열이 변경되도록 제 1 및/또는 제 2 폴리펩타이드 쇄를 변경시키는 단계; 및
- (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 80

제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 특성이 표적 항원에 대한 결합, 숙주 세포로부터의 발현 수율, 시험관내 반감기, 생체내 반감기, 안정성, 가용성, 및 향상된 이펙터 기능으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 81

제77항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 $(X1)_1$ 의 길이가 증가되는, 방법.

청구항 82

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 $(X1)_1$ 의 길이가 감소되는, 방법.

청구항 83

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 경쇄의 $(X1)_1$ 의 길이가 증가되는, 방법.

청구항 84

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 경쇄의 $(X1)_1$ 의 길이가 감소되는, 방법.

청구항 85

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21 또는 22로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 86

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 13 또는 14로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 87

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 22이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 14인, 방법.

청구항 88

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 14인, 방법.

청구항 89

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 22이고, 상기 변경된 경쇄의(X1)₁이 서열번호 13인, 방법.

청구항 90

제77항 또는 제80항에 있어서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 13인, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2009년 10월 23일자로 출원된 미국 출원 번호 제 12/605,094호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 내용은 본원에 참조로서 인용된다. 미국 출원 번호 제 12/605,094호는 2009년 7월 31일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제 61/230,191호 및 2009년 4월 28일자로 출원된 미국 특허 번호 제 12,431,460호에 대한 우선권을 주장하는 일부 계속 출원이고, 이는 2008년 4월 29일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제 61/125,834호, 2008년 7월 8일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제 61/134,283호, 2008년 10월 23일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제 61/197,191호, 및 2008년 11월 12일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제 61/199,009호에 대한 우선권을 주장하는 정규 출원이며, 이의 내용은 본원에 참조로서 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 다가 및 다특이적 결합 단백질, 이의 제조 방법 및 특히, 급성 및 만성 염증 질환, 암 및 기타 질환의 예방 및/또는 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 다특이적 항체와 같이 가공된 단백질은 당업계에 공지되어 있다. 당해 다특이적 결합 단백질은 세포 융합, 화학적 접합 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0006] 이특이적 항체는 이특이적 항체의 목적하는 특이성을 갖는 쥐 모노클로날 항체(mAb)를 발현하는 2개의 상이한 하이브리도마 세포주의 체세포 융합을 기초로 하는 쿼드로마(quadroma) 기술 (문헌참조: Milstein, C. and A.C. Cuelllo (1983) Nature 305(5934): p. 537-40)을 사용하여 제조되었다. 수득한 하이브리드-하이브리도마(또는 쿼드로마) 세포주내에서 2개의 상이한 면역글로불린(Ig) 중쇄 및 경쇄의 무작위 쌍 형성 때문에, 10개 이하의 상이한 Ig 종이 제조되고 이중에 하나만이 기능성 이특이적 항체이다. 잘못된 쌍을 형성한 부산물의 존재 및

상당히 감소된 생산 수율은 정교한 정제 과정이 요구됨을 의미한다.

- [0007] 이특이적 항체는 2개의 상이한 mAb의 화학적 접합에 의해 제조될 수 있다 (문헌참조: Staerz, U.D., et al. (1985) *Nature* 314(6012): 628-31). 당해 방법은 균질의 제제를 생성시키지 못한다. 다른 방법은 2개의 상이한 mAb 또는 보다 소형의 항체 단편의 화학적 접합을 사용하였다(문헌참조: Brennan, M., et al.(1985) *Science* 229(4708): 81-3).
- [0008] 이특이적 항체를 생성하기 위해 사용되는 또 다른 방법은 이중 이기능성 가교링커를 사용하여 2개의 모 항체를 커플링시키는 것이지만 수득한 이특이적 항체는 가교링커와 모 항체의 반응이 부위 특이적이지 않기 때문에 분자적으로 상당히 이종성이다. 이특이적 항체의 보다 균질의 제제를 수득하기 위해, 2개의 상이한 Fab 단편은 부위 특이적 방식으로 이들의 힌지 시스테인 잔기에서 화학적으로 가교결합되었다(문헌참조: Glennie, M.J., et al.(1987) *J. Immunol.* 139(7): 2367-75). 그러나, 이러한 방법으로는 완전한 IgG 분자가 아닌 Fab'2 단편이 수득된다.
- [0009] 광범위한 기타 제조합 이특이적 항체 포맷이 최근에 개발되었다(문헌참조: Kriangkum, J., et al.(2001) *Biomol Eng*, 2001. 18(2): 31-40). 이들중에서, 탠덤(tandem) 단일쇄 Fv 분자 및 이중항체(diabody) 및 이의 다양한 유도체가 가장 광범위하게 사용된다. 통상적으로, 이들 분자의 작제는 상이한 항원을 인지하는 2개의 단일쇄 Fv(scFv) 단편으로부터 시작된다(문헌참조: Economides, A.N., et al.(2003) *Nat. Med.* 9(1): 47-52). 탠덤 scFv 분자(taFv)는 추가의 펩타이드 링커를 사용하여 단순히 2개의 scFv 분자를 연결하는 끈은 포맷을 나타낸다. 탠덤 scFv 분자에 존재하는 2개의 scFv 단편은 분리된 폴딩 실체를 형성한다. 다양한 링커를 사용하여 2개의 scFv 단편을 연결시킬 수 있고 링커의 길이는 63개 이하의 잔기이다(문헌참조: Nakanishi, K., et al. (2001) *Ann. Rev. Immunol.* 19: 423-74). 모 scFv 단편은 보통 세균에서 가용성 형태로 발현될 수 있지만 탠덤 scFv 분자는 흔히 세균에서 불용성 응집체를 형성하는 것으로 관찰된다. 따라서, 재폴딩 프로토콜 또는 포유동물 발현 시스템의 사용이 가용성 탠덤 scFv 분자를 제조하는데 적용된다. 최근 연구에서, CD28 및 흑색 종 관련 프로테오글리칸에 대해 지시된 탠덤 scFv의 유전자 전이 래빗 및 소에 의한 생체내 발현이 보고되었다 (문헌참조: Gracie, J.A., et al.(1999) *J. Clin. Invest.* 104(10): 1393-401). 당해 작제에서, 2개의 scFv 분자는 CH1 링커에 의해 연결되고 이특이적 항체의 혈청 농도는 100mg/L 이하인 것으로 밝혀졌다. 도메인 정렬의 변이 및 다양한 길이 또는 유연성을 갖는 중간 링커의 사용을 포함하는 다양한 전략을 사용하여 세균에서 가용성으로 발현시킬 수 있었다. 현재 몇몇 연구가 세균에서, 매우 짧은 Ala3 링커 또는 긴 글라이신/세린 풍부 링커를 사용한 가용성 탠덤 scFv 분자의 발현을 보고하였다(문헌참조: Leung, B.P., et al. (2000) *J. Immunol.* 164(12): 6495-502; Ito, A., et al. (2003) *J. Immunol.* 170(9): 4802-9; Karni, A., et al. (2002) *J. Neuroimmunol.* 125(1-2): 134-40). 최근 연구에서, 길이가 3개 또는 6개 잔기인 무작위 중간 링커를 포함하는 탠덤 scFv 레퍼토리의 파아지 디스플레이를 사용하여 세균에서 가용성 및 활성 형태로 생성되는 분자를 집적시켰다. 당해 방법으로 6개의 아미노산 잔기 링커를 갖는 탠덤 scFv 분자를 분리하였다 (문헌참조: Arndt, M. and J. Krauss (2003) *Methods Mol. Biol.* 207: 305-21). 당해 링커 서열이 탠덤 scFv 분자의 가용성 발현을 위한 일반적인 해결책이 되는지는 불명확하다. 하지만, 당해 연구는 지시된 돌연변이 유발과 병용하여 탠덤 scFv 분자의 파아지 디스플레이가 세균에서 활성 형태로 발현될 수 있는 분자를 집적시키기 위한 강력한 도구임을 입증하였다.
- [0010] 이특이적 이중항체 (Db)는 발현을 위해 이중항체 포맷을 사용한다. 이중항체는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커의 길이를 약 5개의 잔기로 감소시킴에 의해 scFv 단편들로부터 제조된다(문헌참조: Peipp, M. and T. Valerius (2002) *Biochem. Soc. Trans.* 2002. 30(4): 507-11). 당해 링커 크기의 감소는 VH와 VL 도메인의 교차 쌍 형성에 의한 2개의 폴리펩타이드 쇄의 이량체화를 촉진시킨다. 이특이적 이중항체는 동일 세포내에서 VHA-VLB 및 VHB-VLA의 구조 (VH-VL 배열), 또는 VLA-VHB 및 VLB-VHA의 구조 (VL-VH 배열) 중 어느 하나를 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇄를 발현시킴에 의해 제조된다. 다수의 광범위한 상이한 이특이적 이중항체가 과거에 제조되었었고 이들 대부분은 세균에서 가용성 형태로 발현될 수 있다. 그러나, 최근 비교 연구는 가변성 도메인의 배향이 활성 결합부위의 발현 및 형성에 영향을 줄 수 있음을 입증한다(문헌참조: Mack, M. et al. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 92(15): 7021-5). 하지만, 세균에서 가용성 발현은 탠덤 scFv 분자에 비해 중요한 잇점을 나타낸다. 그러나, 2개의 상이한 폴리펩타이드 쇄는 단일 세포내에서 발현되기 때문에, 불활성 동종이량체가 활성 이중이량체와 함께 생성될 수 있다. 이로써, 이특이적 이중항체의 균질의 제제를 수득하기 위해서는 추가의 정제 단계의 수행이 필요하다. 이특이적 이중항체를 생성시키는 한가지 방법은 크nob-인투-홀(knob-into-hole) 이중항체를 생성시키는 것이다(문헌참조: Holliger, P., T. Prospero, and G. Winter(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 90(14): 6444-8.18). 이것은 HER2 및 CD3에 대해 지시된 이특이적 이중항체에

대해 입증되었다. Val37을 Phe로 대체하고 Leu45를 Trp로 대체함에 의해 대형 크롭이 VH 도메인에 도입되었고 항-HER2 또는 항-CD3 가변 도메인에서, Phe98을 Met로 돌연변이시키고 Tyr87을 Ala로 돌연변이시킴에 의해 상보적인 홀을 VL 도메인에 생성시켰다. 당해 방법을 사용함에 의해 이특이적 이중항체의 생산은 모 이중항체에 의한 72%에서 크롭 인투 홀 이중항체에 의해 90% 이상으로 증가될 수 있었다. 중요하게도, 생산 수율은 이들 돌연변이 결과로서 단지 약간 감소하였다. 그러나, 몇몇 분석된 작제물에 대해서 항원 결합 활성의 감소가 관찰되었다. 따라서, 이것은 당해 방법이 결합 활성이 변형되지 않은 이중이량체성 분자를 생산하는 돌연변이를 동정하기 위해 다양한 작제물의 분석을 필요로 함을 시사한다. 또한, 당해 방법은 생체내 안정성이 불량하고 약리학이 바람직하지 못한 불변 영역에서의 면역글로불린 서열을 돌연변이로 변형시킴에 따라서 면역원성을 증가시킬 수 있는 비고유 및 비천연 형태의 항체 서열을 제조할 필요가 있다.

[0011] 단일쇄 이중항체 (scDb)는 이특이적 이중항체형 분자(diabody-like molecule)의 형성을 개선시키기 위한 또 다른 전략을 제공한다(문헌참조: Holliger, P. and G. Winter(1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30; Wu, A.M., et al.(1996) Immunotechnology 2(1): 21-36). 이특이적 단일쇄 이중항체는 길이가 약 15개 아미노산 잔기인 추가의 중간 링커를 사용하여 2개의 이중항체 형성 폴리펩타이드를 연결시킴에 의해 제조된다. 결론적으로, 단량체 단일쇄 이중항체에 상응하는 분자량(50-60 kDa)을 갖는 모든 분자는 이특이적이다. 몇몇 연구는 이특이적 단일쇄 이중항체가 세균에서 가용성 및 활성 형태로 발현되고 다수의 정제된 분자가 단량체로서 존재함을 입증하였다(문헌참조: Holliger, P. and G. Winter(1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30; Wu, A.M., et al.(1996) Immunotechnology. 2(1): 21-36; Pluckthun, A. and P. Pack(1997) Immunotechnology. 3(2): 83-105; Ridgway, J.B., et al.(1996) Protein Engin. 9(7): 617-21). 따라서, 단일쇄 이중항체는 탠덤 scFv의 잇점(모든 단량체는 이특이적이다)과 이중항체의 잇점(세균에서 가용성 발현)을 갖는다.

[0012] 보다 최근에, 이중항체는 Fc로 융합되어 이중-이중항체로 호칭되는 보다 Ig와 유사한 분자를 제조하였다(문헌참조: Lu, D., et al.(2004) J Biol Chem 279(4): 2856-65). 또한, IgG의 중쇄에서 2개의 Fab 반복체를 포함하고 4개의 항원 분자와 결합할 수 있는 다가의 항체 작제물이 보고되었다(문헌참조: WO 0177342A1, and Miller, K., et al. (2003) J. Immunol. 170(9): 4854-61).

[0013] 당업계에서는 2개 이상의 항원과 결합할 수 있는 개선된 다가 결합 단백질이 요구된다. 미국 특허원 제 11/507,050호는 고친화성으로 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 신규 계열의 결합 단백질을 제공하고 이는 이원 가변 도메인 면역글로불린(DVD-IgTM)으로 호칭된다. 본 발명은 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 추가의 신규 결합 단백질을 제공한다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 다가 결합 단백질에 관한 것이다. 본 발명은 고친화성으로 2개 이상의 항원과 결합할 수 있는 신규 계열의 결합 단백질을 제공한다.

[0015] 하나의 양태에서, 본 발명은 VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서, VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, C는 불변 도메인이고, X1은 아미노산 또는 폴리펩타이드이고, X2는 Fc 영역이고, n은 0 또는 1이다]을 포함하는 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 결합 단백질을 제공한다. 하나의 양태에서, 결합 단백질의 VD1 및 VD2는 중쇄 가변 도메인이다. 또 다른 양태에서, 중쇄 가변 도메인은 쥐 중쇄 가변 도메인, 사람 중쇄 가변 도메인, CDR 접목 중쇄 가변 도메인 및 사람화된 중쇄 가변 도메인으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, VD1 및 VD2는 동일한 항원과 결합할 수 있다. 또 다른 양태에서, VD1 및 VD2는 상이한 항원과 결합할 수 있다. 또 다른 양태에서, C는 중쇄 불변 도메인이다. 예를 들어, X1은 링커이고, 단 X1은 CH1이 아니다. 예를 들어, X1은 AKTTPKLEEGEFSEAR(서열번호 1); AKTTPKLEEGEFSEARV(서열번호 2); AKTTPKLGG(서열번호 3); SAKTTPKLGG(서열번호 4); SAKTTP(서열번호 5); RADAAP(서열번호 6); RADAAPTVS(서열번호 7); RAAAAAGGPGS(서열번호 8); RAAAA(G₄S)₄(서열번호 9), SAKTTPKLEEGEFSEARV(서열번호 10); ADAAP(서열번호 11); ADAAPTVSIFPP(서열번호 12); TVAAP(서열번호 13); TVAAPSVFIFPP(서열번호 14); QPKAAP(서열번호 15); QPKAAPSVTLFPP(서열번호 16); AKTTPP(서열번호 17); AKTTPPSVTPLAP(서열번호 18); AKTTAP(서열번호 19); AKTTAPSVYPLAP(서열번호 20); ASTKGP(서열번호 21); ASTKGPSVFPLAP(서열번호 22), GGGGSGGGSGGGGS(서열번호 23); GENKVEYAPALMALS(서열번호 24); GPAKELTPLKEAKVS(서열번호 25); GHEAAVMQVQYPAS(서열번호 26)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 링커이다. 하나의 양태에서, X2는 Fc 영역이다. 또 다른 양태에서, X2는 변이 Fc 영역이다.

- [0016] 하나의 양태에서, 상기된 결합 단백질은 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역이다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함한다.
- [0017] 하나의 양태에서, 결합 단백질의 $VD1$ 및 $VD2$ 는 경쇄 가변 도메인이다. 하나의 양태에서, 경쇄 가변 도메인은 쥐 경쇄 가변 도메인, 사람 경쇄 가변 도메인, CDR 접목 경쇄 가변 도메인 및 사람화된 경쇄 가변 도메인으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, $VD1$ 및 $VD2$ 는 동일한 항원에 결합할 수 있다. 또 다른 양태에서, $VD1$ 및 $VD2$ 는 상이한 항원과 결합할 수 있다. 하나의 양태에서, C 는 경쇄 불변 도메인이다. 또 다른 양태에서, $X1$ 은 링커이고, 단 $X1$ 은 $CL1$ 이 아니다. 하나의 양태에서, $X1$ 은 AKTTPKLEEGEFSEAR(서열번호 1); AKTTPKLEEGEFSEARV(서열번호 2); AKTTPKLGG(서열번호 3); SAKTTPKLGG(서열번호 4); SAKTTP(서열번호 5); RADAAP(서열번호 6); RADAAPTVS(서열번호 7); RADAAAAGGPGS(서열번호 8); RADAAA(G₄S)₄(서열번호 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV(서열번호 10); ADAAP(서열번호 11); ADAAPTVSIFPP(서열번호 12); TVAAP(서열번호 13); TVAAPSVFIFPP(서열번호 14); QPKAAP(서열번호 15); QPKAAPSVTLFPP(서열번호 16); AKTTPP(서열번호 17); AKTTPPSVTPLAP(서열번호 18); AKTTAP(서열번호 19); AKTTPSVYPLAP(서열번호 20); ASTKGP(서열번호 21); ASTKGPSVFPLAP(서열번호 22); GGGGSGGGSGGGGS(서열번호 23); GENKVEYAPALMALS(서열번호 24); GPAKELTPLKEAKVS(서열번호 25); GHEAAVMQVQYPAS(서열번호 26)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 링커이다. 하나의 양태에서, 결합 단백질은 $X2$ 를 포함하지 않는다.
- [0018] 하나의 양태에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 둘 다 동일한 링커를 포함한다. 또 다른 양태에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 상이한 링커를 포함한다. 또 다른 양태에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 둘다는 짧은(약 6개 아미노산) 링커를 포함한다. 또 다른 양태에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는 긴(6개 초과 아미노산) 링커를 포함한다. 또 다른 양태에서, 가변 중쇄는 짧은 링커를 포함하고, 가변 경쇄는 긴 링커를 포함한다. 또 다른 양태에서, 가변 중쇄는 긴 링커를 포함하고, 가변 경쇄는 짧은 링커를 포함한다.
- [0019] 하나의 양태에서, 상기된 결합 단백질은 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단, 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역을 포함하지 않는다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 결합 단백질을 제공하고, 이때, 제1 폴리펩타이드쇄는 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단, 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역이다]를 포함하고; 제2 폴리펩타이드쇄는 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단, 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역을 포함하지 않는다]를 포함한다. 특히 바람직하게, 이원 가변 도메인(DVD) 결합 단백질은 4개의 폴리펩타이드쇄를 포함하고, 이때, 제1의 2개의 폴리펩타이드쇄는 각각 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단, 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역이다]를 포함하고; 제2의 2개의 폴리펩타이드쇄는 각각 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $X1$ 은 링커이고, 단, 이것은 $CH1$ 이 아니고, $X2$ 는 Fc 영역을 포함하지 않는다]를 포함한다. 당해 이원 가변 도메인(DVD) 단백질은 4개의 항원 결합부위를 갖는다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 상기된 결합 단백질은 하나 이상의 표적과 결합할 수 있다. 하나의 양태에서, 당해 표적은 사이토킨, 세포 표면 단백질, 효소 및 수용체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 하나 이상의 표적의 생물학적 기능을 조절할 수 있다. 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 하나 이상의 표적을 중화시킬 수 있다. 본 발명의 결합 단백질은 림포킨, 모노킨 및 폴리펩타이드 호르몬, 수용체 또는 종양 마커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 사이토킨과 결합할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 DVD-Ig는 하기한 것중 2개 이상과 결합할 수 있다: CD-20, CD-19, CD-80, CD-22, CD-40, CD-3, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER-2), 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 인슐린-유사 성장 인자 1,2(IGF1,2), 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R), 대식세포 자극 단백질 수용체 타이로신 키나제(ROK), 간세포 성장 인자(HGF), 간염-상피 전이 인자(c-MET), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 초파리 델타 호몰로그 4(DLL4), 뉴로필린(NRP1), 태반 성장 인자(PLGF), 및 v-erb-b2 조류 적아구성 백혈병 바이러스성 암 유전자 호몰로그 3(ErbB3)(또한 표 2 참조). 특정 양태에서, 결합 단백질은 CD-20과 CD-19; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-20과 CD-40; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와

IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD-20과 CD3; DLL-4와 PLGF; VEGF와 PLGF; ErbB3과 EGFR; ErbB3과 HGF; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; PLGF와 HER-2; HER-2와 HER-02로 이루어진 그룹으로부터 선택된 표적 쌍과 결합할 수 있다.

[0022] 하나의 양태에서, CD-20과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 112와 서열번호 114로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 113과 서열번호 115로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-20과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 112의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 113의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-20과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 114의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 115의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 하나의 양태에서, CD-20과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 116과 서열번호 118로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 117과 서열번호 119로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-20과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 116의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 117의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-20과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 118의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 119의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 하나의 양태에서, CD-20과 CD-80에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 120과 서열번호 122로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 121과 서열번호 123으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-20과 CD-80에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 120의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 121의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-20과 CD-80에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 122의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 123의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 하나의 양태에서, CD-20과 CD-22에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 124와 서열번호 126으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 125와 서열번호 127로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-20과 CD-22에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 124의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 125의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-20과 CD-22에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 126의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 127의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 하나의 양태에서, CD-20과 CD-40에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 128과 서열번호 130으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 129와 서열번호 131로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-20과 CD-40에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 128의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 129의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-20과 CD-40에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 130의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 131의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 하나의 양태에서, CD-3(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 132와 서열번호 134로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 133과 서열번호 135로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 132의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 133의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 134의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 135의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 하나의 양태에서, CD-3(서열 1)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 136과 서열번호 138로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 137과 서열번호 139로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 1)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 136의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 137의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 1)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 138의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 139의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 하나의 양태에서, EGFR(서열 2)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 140과 서열번호 142

- [illegible]

호 202의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 203의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

또 다른 양태에서, RON(서열 1)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 234의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 235의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0053] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 236과 서열번호 238로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 237과 서열번호 239로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 236의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 237의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 238의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 239의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0054] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 240과 서열번호 242로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 241과 서열번호 243으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 240의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 241의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 242의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 243의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0055] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 244와 서열번호 246으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 245와 서열번호 247로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 244의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 245의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 246의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 247의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0056] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 248과 서열번호 250으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 249와 서열번호 251로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 248의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 249의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 250의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 251의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0057] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 DLL4(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 252와 서열번호 254로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 253과 서열번호 255로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 DLL4(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 252의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 253의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 DLL4(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 254의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 255의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0058] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 256과 서열번호 258로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 257과 서열번호 259로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 256의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 257의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 258의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 259의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0059] 제 2 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 260과 서열번호 262로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 261과 서열번호 263으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 260의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 261의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 262의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 263의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0060] 제 3 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 264와 서열번호 266으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 265와 서열번호 267로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있

는 결합 단백질은 서열번호 264의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 265의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 266의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 267의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 제 4 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 268과 서열번호 270으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 269와 서열번호 271로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 268의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 269의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 270의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 271의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0062] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 272와 서열번호 274로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 273과 서열번호 275로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 272의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 273의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 274의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 275의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0063] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 NRP1(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 276과 서열번호 278로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 277과 서열번호 279로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 NRP1(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 276의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 277의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 NRP1(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 278의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 279의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0064] 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 280과 서열번호 282로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 281과 서열번호 283으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 280의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 281의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, RON(서열 2)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 282의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 283의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0065] 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 284와 서열번호 286으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 285와 서열번호 287로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 284의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 285의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, RON(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 286의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 287의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 288과 서열번호 290으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 289와 서열번호 291로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, RON(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 288의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 289의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, RON(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 290의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 291의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0067] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 292와 서열번호 294로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 293과 서열번호 295로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 292의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 293의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 294의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 295의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0068] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 296과 서열번호 298로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 297과 서열번호 299로 이루어진 그룹

로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 296의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 297의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 CD-3(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 298의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 299의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0069] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1R에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 300과 서열번호 302로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 301과 서열번호 303으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1R에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 300의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 301의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1R에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 302의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 303의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 304와 서열번호 306으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 305와 서열번호 307로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 304의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 305의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 306의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 307의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0071] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 308과 서열번호 310으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 309와 서열번호 311로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 308의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 309의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 RON(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 310의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 311의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0072] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 312와 서열번호 314로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 313과 서열번호 315로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 312의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 313의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 HGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 314의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 315의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0073] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 c-MET에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 316과 서열번호 318로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 317과 서열번호 319로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 c-MET에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 316의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 317의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 c-MET에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 318의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 319의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0074] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 320과 서열번호 322로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 321과 서열번호 323으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 320의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 321의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 322의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 323의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0075] 하나의 양태에서, NRP1(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 324와 서열번호 326으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 325와 서열번호 327로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, NRP1(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 324의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 325의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, NRP1(서열 2)과 VEGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 326의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 327의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0076] 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 328과 서열번호 330으로 이

루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 329와 서열번호 331로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 328의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 329의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-20에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 330의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 331의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0077] 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 332와 서열번호 334로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 333과 서열번호 335로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 332의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 333의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 2)과 HER-2(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 334의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 335의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0078] 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 336과 서열번호 338로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 337과 서열번호 339로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 336의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 337의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 2)과 CD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 338의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 339의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0079] 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 340과 서열번호 342로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 341과 서열번호 343로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, CD-3(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 340의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 341의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, CD-3(서열 2)과 EGFR(서열 2)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 342의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 343의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0080] 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 348과 서열번호 350으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 349와 서열번호 351로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 348의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 349의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, EGFR(서열 1)과 IGF1,2에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 350의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 351의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0081] 하나의 양태에서, DLL-4(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 352와 서열번호 354로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 353과 서열번호 355로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, DLL-4(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 352의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 353의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, DLL-4(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 354의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 355의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0082] 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 356과 서열번호 358로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 357과 서열번호 359로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 356의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 357의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 358의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 359의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0083] 제 2 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 360과 서열번호 362로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 361과 서열번호 363으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 서열번호 360의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 361의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, VEGF(서열 1)와 PLGF(서열 1)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 362의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 363의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

열번호 394의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 395의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

- [illegible]

번호 582의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 583의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

- [illegible]

고 서열번호 770의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 771의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

한다. 또 다른 양태에서, HGF(서열 1)와 VEGF(서열 3)에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 802의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 803의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

- 44 -

다른 양태에서, mCD-3과 mCD-19에 결합할 수 있는 결합 단백질은 역 배향을 갖고 서열번호 928의 DVD 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 929의 DVD 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0226] 또 다른 양태에서, 본 발명은 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역이고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함하는 결합 단백질을 제공한다. 하나의 양태에서, Fc 영역은 결합 단백질로부터 부재이다.

[0227] 또 다른 양태에서, 본 발명은 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $V71$ 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역을 포함하지 않고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 폴리펩타이드쇄를 포함하는 결합 단백질을 제공한다. 하나의 양태에서, $(X2)_n$ 은 결합 단백질로부터 부재이다.

[0228] 또 다른 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 제1 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역이고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 제2 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역을 포함하지 않고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 또 다른 양태에서, 당해 결합 단백질은 2개의 제1 폴리펩타이드쇄 및 2개의 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 또 다른 양태에서, $(X2)_n$ 은 제2 폴리펩타이드로부터 부재이다. 또 다른 양태에서, 제1 폴리펩타이드에 존재하는 경우 Fc 영역은 고유 서열 Fc 영역 및 변이 서열 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, 및 IgD 기원의 Fc 영역으로부터 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0229] 또 다른 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은, 제1 및 제3 폴리펩타이드쇄가 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역이고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하고, 제2 및 제4 폴리펩타이드쇄가 $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역을 포함하지 않고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 4개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 2개의 항원과 결합할 수 있는 DVD-Ig이다.

[0230] 본 발명은 모 항체를 미리 선별함에 의해 DVD-Ig 결합 단백질을 제조하는 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 2개의 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린을 제조하는 방법은 a) 제1 항원과 결합할 수 있는 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계; b) 제2 항원과 결합할 수 있는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계; c) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역이고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제1 및 제3 폴리펩타이드쇄를 작제하는 단계; d) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역을 포함하지 않고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제2 및 제4 폴리펩타이드쇄를 작제하는 단계; 및 e) 상기 제1 및 제2 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린이 생성되도록 제1, 제2, 제3 및 제4 폴리펩타이드쇄를 발현시키는 단계를 포함한다.

[0231] 또 다른 양태에서, 본 발명은 목적하는 성질을 갖는 2개의 항원에 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불

린을 제조하는 방법을 제공하고, 당해 방법은 a) 제1 항원과 결합할 수 있고 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계; b) 제2 항원과 결합할 수 있고 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부를 수득하는 단계; c) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 중쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 중쇄 가변 도메인이고, C 는 중쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역이고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제1 및 제3 폴리펩타이드 쇄를 작제하는 단계; d) $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ [여기서, $VD1$ 은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제1 경쇄 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된 제2 경쇄 가변 도메인이고, C 는 경쇄 불변 도메인이고, $(X1)_n$ 은 링커이고, 단, 이것이 $CH1$ 이 아닌 경우 당해 $(X1)_n$ 은 존재하거나 부재이고; $(X2)_n$ 은 Fc 영역을 포함하지 않고 이때 당해 $(X2)_n$ 은 존재하거나 부재이다]를 포함하는 제2 및 제4 폴리펩타이드 쇄를 작제하는 단계; 및 e) 상기 제1 및 제2 항원과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 면역글로불린이 생성되도록 제1, 제2, 제3 및 제4 폴리펩타이드 쇄를 발현시키는 단계를 포함한다.

[0232] 하나의 양태에서, 본원에 기재된 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 $VD1$ 은 동일한 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 $VD1$ 은 상이한 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 $VD2$ 는 동일한 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 $VD2$ 는 상이한 모 항체 또는 이의 항원 결합부로부터 수득된다.

[0233] 하나의 양태에서 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 동일한 항체이다. 또 다른 양태에서, 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 상이한 항체이다.

[0234] 하나의 양태에서 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 제1 항원과 결합하고 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 제2 항원과 결합한다. 특정 양태에서, 제1 및 제2 항원은 동일한 항원이다. 또 다른 양태에서, 모 항체는 동일한 항원상에 상이한 에피토프들과 결합한다. 또 다른 양태에서 제1 및 제2 항원은 상이한 항원이다. 또 다른 양태에서, 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 제2 항원과 결합하는 효능과는 상이한 효능으로 제1 항원과 결합한다. 또 다른 양태에서, 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부가 제2 항원과 결합하는 친화성과 상이한 치환성으로 제1 항원과 결합한다.

[0235] 또 다른 양태에서, 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 사람 항체, CDR 접목 항체 및 사람화된 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 항원 결합부는 Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, dAb 단편, 분리된 상보성 결정 영역(CDR), 단일쇄 항체 및 이중항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0236] 또 다른 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 또는 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는다. 또한, 제1 모 항체 또는 이의 항원 결합부 및 제2 모 항체 또는 이의 항원 결합부는 이원 가변 도메인 면역글로불린에 의해 나타나는 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는다. 하나의 양태에서, 당해 목적하는 성질은 하나 이상의 항체 파라미터로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 당해 항체 파라미터는 항원 특이성, 항원에 대한 친화성, 효능, 생물학적 기능, 에피토프 인지, 안정성, 용해도, 생산 효율, 면역원성, 약동력, 생체이용률, 조직 교차 반응성 및 동족 항원 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 결합 단백질은 다가이다. 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 다특이적이다. 본원에 기재된 다가 및 다특이적 결합 단백질은 특히 치료학적 관점에서 바람직할 수 있는 성질을 갖는다. 예를 들어, 다가 및 다특이적 결합 단백질은 (1) 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 의해 2가 항체 보다 신속하게 내재화(및/또는 동화)될 수 있고; (2) 효능제 항체일 수 있고/있거나 (3) 다가 항체가 결합할 수 있는 항원을 발현하는 세포의 세포사 및/또는 아포토시스를 유발할 수 있다. 다가 및/또는 다특이적 결합 단백질의 하나 이상의 항원 결합 특이성을 제공하는 "모 항체"는 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 의해 내재화(및/또는 동화)되는 것일 수 있고/있거나 효능제, 세포사 유도 및/또는 아포토시스 유도 항체일 수 있고 본원에 기재된 바와 같은 다가 및/또는 다특이적 결합 단백질은 이들 성질중 하나 이상이 개선됨을 나타낼 수 있다. 더욱이, 모 항체는 이들 성질중 임의의 하나 이상이 결여될 수 있지만 본원에 기재된 바와 같은 다가 결합 단백질로서 작제되는 경우 이들 성질들이 부여될 수 있다.

- [0237] 또 다른 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 표적에 대해 약 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상; 약 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상; 약 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상; 약 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상 및 약 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 결합 속도 상수(K_{on})를 갖는다. 하나의 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 표적에 대해 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 또는 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 결합 속도 상수(K_{on})을 갖는다.
- [0238] 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 표적에 대해 약 10^3 s^{-1} 이하; 약 10^4 s^{-1} 이하; 약 10^5 s^{-1} 이하 및 약 10^6 s^{-1} 이하로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 해리 속도 상수(K_{off})를 갖는다. 하나의 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 표적에 대해 10^3 s^{-1} 내지 10^4 s^{-1} ; 10^4 s^{-1} 내지 10^5 s^{-1} 또는 10^5 s^{-1} 내지 10^6 s^{-1} 의 해리 속도 상수(K_{off})를 갖는다.
- [0239] 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 하나 이상의 표적에 대해 약 10^{-7} M 이하; 약 10^{-8} M 이하; 약 10^{-9} M 이하; 약 10^{-10} M 이하; 약 10^{-11} M 이하; 약 10^{-12} M 이하 및 10^{-13} M 이하로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 해리 상수(K_D)를 갖는다. 하나의 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 하나의 표적에 대해 10^{-7} M 내지 10^{-8} M ; 10^{-8} M 내지 10^{-9} M ; 10^{-9} M 내지 10^{-10} M ; 10^{-10} M 내지 10^{-11} M ; 10^{-11} M 내지 10^{-12} M 또는 10^{-12} M 내지 10^{-13} M 의 해리 상수(K_D)를 갖는다.
- [0240] 또 다른 양태에서, 상기된 결합 단백질은 면역부착 분자, 이미지화 제제, 치료제 및 세포독성 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제를 포함하는 접합체이다. 하나의 양태에서, 이미지화 제제는 방사선표지, 효소, 형광 표지, 발광 표지, 생물 발광 표지, 자기 표지 및 비오틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 이미지화 제제는 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , 및 ^{153}Sm 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방사선표지이다. 또 다른 양태에서, 치료제 또는 세포독성 제제는 항 대사물, 알킬화제, 항생제, 성장 인자, 사이토킨, 항-혈관형성제, 항-유사분열제, 안트라사이클린, 독소 및 아포토시스 유발 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0241] 또 다른 양태에서, 상기된 결합 단백질은 결정화된 결합 단백질이고 결정으로서 존재한다. 하나의 양태에서, 결정은 담체 부재의 제어 방출 약제학적 결정이다. 또 다른 양태에서, 결정화된 결합 단백질은 당해 결합 단백질의 가용성 대응물보다 생체내에서 보다 큰 반감기를 갖는다. 또 다른 양태에서, 결정화된 결합 단백질은 생물학적 활성을 보유한다.
- [0242] 또 다른 양태에서, 상기된 결합 단백질은 당화된다. 예를 들어, 당화는 사람 당화 패턴이다.
- [0243] 본 발명의 한 측면은 상기된 결합 단백질중 임의의 하나를 암호화하는 분리된 핵산에 관한 것이다. 추가의 양태는 상기된 분리된 핵산을 포함하는 벡터를 제공하고 이때, 벡터는 pcDNA; pTT (Durocher et al., *Nucleic Acids Research* 2002, Vol 30, No.2); pTT3 (추가된 다중 클로닝 부위를 갖는 pTT); pEFBOS (Mizushima, S. and Nagata, S., (1990) *Nucleic acids Research* Vol 18, No. 17); pBV; pJV; pcDNA3.1 TOPO, pEF6TOPO 및 pBJ으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 벡터는 미국특허출원 61/021,282에 기재된 벡터이다.
- [0244] 또 다른 측면에서, 숙주 세포는 상기된 벡터로 형질전환된다. 하나의 양태에서, 숙주 세포는 원핵 세포이다. 또 다른 양태에서, 숙주 세포는 이.콜라이(*E. coli*)이다. 관련 양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포이다. 또 다른 양태에서, 진핵 세포는 원생 생물 세포, 동물 세포, 식물 세포 및 진균류 세포로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 숙주 세포는 CHO, COS, NS0, SP2, PER.C6을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물 세포; 또는 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 진균류 세포 또는 Sf9와 같은 곤충 세포이다.
- [0245] 하나의 양태에서, 예를 들어, 상이한 특이성을 갖는 2개 이상의 DVD-Ig는 단일 재조합 숙주 세포에서 제조된다. 예를 들어, 항체 혼합물의 발현은 Oligoclomics™, (Merus B.V., The Netherlands)라고 불린다(미국 특허 제 7,262,028호; 제7,429,486호).

- [0246] 본 발명의 또 다른 측면은 상기된 숙주 세포중 임의의 하나를 결합 단백질을 생산하기에 충분한 조건하에 배양 배지에서 배양함을 포함하는, 상기된 결합 단백질을 제조하는 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 당해 방법에 의해 제조되는 결합 단백질중 50% 내지 75%는 이원 특이적 4가 결합 단백질이다. 특정 양태에서, 당해 방법에 의해 제조되는 결합 단백질중 75% 내지 90%는 이원 특이적 4가 결합 단백질이다. 특정 양태에서, 제조되는 결합 단백질중 90% 내지 95%는 이원 특이적 4가 결합 단백질이다.
- [0247] 하나의 양태는 결합 단백질 방출용 조성물을 제공하고 이때 당해 조성물은 상기된 바와 같은 결정화된 결합 단백질 및 성분 및 하나 이상의 중합 담체를 포함하는 제형을 포함한다. 예를 들어, 중합 담체는 폴리(아크릴산), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(아미노산), 폴리(무수물), 폴리(테프시펩타이드), 폴리(에스테르), 폴리(락트산), 폴리(락틱-코-글리콜산) 또는 PLGA, 폴리(b-하이드록시부티레이트), 폴리(카프롤락톤), 폴리(디옥사논); 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(하이드록시프로필) 메타크릴아미드, 폴리[(오르가노)포스파젠], 폴리(오르토에스테르), 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐피롤리돈), 말레산 무수물-알킬 비닐 에테르 공중합체, 플루론산 폴리올, 알부민, 알기네이트, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 콜라겐, 피브린, 젤라틴, 하이알루론산, 올리고사카라이드, 글리카미노글리칸, 황화 폴리예아카라이드, 이의 블렌드 및 공중합체로 이루어진 하나 이상의 그룹으로부터 선택된 중합체이다. 예를 들어, 당해 성분은 알부민, 슈크로스, 트레할로스, 락티톨, 젤라틴, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 메톡시폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태는 상기된 유효량의 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0248] 본 발명은 또한 상기된 바와 같은 결합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 양태에서, 약제학적 조성물은 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 추가의 치료제를 포함한다. 예를 들어, 추가의 제제는 치료제, 이미징화제, 세포독성 제제, 혈관형성 억제제 (항-VEGF 항체 또는 VEGF-트랩을 포함하지만 이에 제한되지 않음); 키나제 억제제 (KDR 및 TIE-2 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 공동 자극 분자 차단제(항-B7.1, 항-B7.2, CTLA4-Ig, 항-CD20을 포함하지만 이에 제한되지 않음); 부착 분자 차단제(항-LFA-1 항체, 항-E/L 셀렉틴 항체, 소분자 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 항-사이토킨 항체 또는 이의 기능성 단편(항-IL-18, 항-TNF, 항-IL-6/사이토킨 수용체 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 메토크세이트; 사이클로스포린; 라파마이신; FK506; 검출가능한 표지 또는 리포터; TNF 길항제; 항류마티스제; 근육 이완제, 마약류 비스테로이드 소염 약물(NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근 차단제, 항 미생물성 제제, 건선치료제, 코르티코스테로이드, 동화작용 스테로이드, 에리트로포이에틴, 면역화제, 면역글로블린, 면역억제제, 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 방사선 약제, 항우울증제, 항정신병제, 자극제, 천식 약물, 베타 효능제, 흡입 스테로이드, 에피네프린 또는 유사체, 사이토킨 및 사이토킨 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0249] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기된 결합 단백질을 사람 피검체에 투여하여 사람 피검체내 표적 또는 표적들의 활성이 억제되어 치료가 달성됨을 포함하는, 상기된 결합 단백질이 결합할 수 있는 표적 또는 표적들이 해로운 장애를 앓는 사람 피검체를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 장애는 관절염, 골관절염, 연소성 만성 관절염, 패혈성 관절염, 라임 관절염, 건선 관절염, 반응성 관절염, 척추관절증, 전신 홍반성 낭창, 크론 질환, 대장염, 장 염증 질환, 인슐린 의존성 진성 당뇨병, 갑상선염, 천식, 알레르기성 질환, 건선, 피부경화증, 이식편 대 숙주 질환, 기관 이식 거부, 기관 이식과 관련된 급성 또는 만성 면역 질환, 유육종증, 동맥경화증, 파종성 혈관내 응고, 가와사키병, 그레이브병, 신증후군, 만성 피로 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쇼렌라인 증후군, 신장의 현미경적 혈관염, 만성 활성 간염, 포도막염, 패혈성 쇼크, 독소 쇼크 증후군, 패혈증 증후군, 약액질, 감염성 질환, 기생충 질환, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 횡단성 척수염, 헌팅톤 무도병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중, 원발성 담즙성 간경변, 용혈성 빈혈, 악성 종양, 심부전증, 심근경색, 애디슨병, 산발성 질환, 다분비선 제I형 결핍증 및 다분비선 제II형 결핍증, 슈미트 증후군, 성인성(급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청반응 음성 관절증, 관절증, 라이터병, 건선성 관절증, 폐양성 대장염성 관절증, 클라미디아증, 예르시니아 및 살모넬라 관련 관절증, 척추관절증, 죽종 질환/동맥경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역 수포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 유천포창, 선상 IgA 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 크윙즈 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 연소성 악성 빈혈, 근통성 뇌염/로얄 프리(Royal Free) 질환, 만성 점막 피부칸디다증, 거세포 동맥염, 원발성 경화성 간염, 잠복성 자가면역 간염, 후천성 면역결핍 질환 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, B형 간염, C형 간염, 공통 가변성 면역결핍증(공통 가변성 감마글로블린저혈증), 확장형 심근증, 여성 불임증, 난소 부전증, 조숙 난소부전, 섬유성 폐 질환, 잠복성 섬유조직 폐포염, 후-염증성 간질성 폐질환, 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환, 조합성 결합 조직 질환 관련 폐 질환, 전신성

경화증 관련 간질성 폐 질환, 류마티스성 관절염 관련 간질성 폐 질환, 전신 홍반성 낭창 관련 폐 질환, 피부근염/다발성 근염 관련 폐 질환, 쇼그렌 질환 관련 폐 질환, 강직성 척추염 관련 폐 질환, 혈관염 범발성 폐 질환, 혈철증 관련 폐 질환, 약물-유도된 간질성 폐 질환, 섬유증, 방사선 섬유증, 폐색성 세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 림프구성 침윤성 폐 질환, 감염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역 간염, 1형 자가면역 간염(전형적 자가면역 또는 루포이드 간염), 2형 자가면역 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개된 저혈당증, 흑색 극세포증에 따른 B형 인슐린 저항성, 부갑상선 기능저하증, 기관 이식과 관련된 급성 면역 질환, 기관 이식과 관련된 만성 면역 질환, 골관절증, 원발성 경화성 담관염, 1형 건선, 2형 건선, 특발성 백혈구감소증, 자가면역 호중구감소증, 신장 질환 NOS, 사구체신염, 신장의 현미경적 혈관염, 라임병, 원판양 홍반성 낭창, 남성 불임증 특발증 또는 NOS, 정자 자가면역, 다발성 경화증(모든 아형), 교감성 안염, 결합 조직 질환에 속발성인 폐 고혈압증, 구드패스튜어 증후군, 결절성 다발성 동맥염의 폐 징후, 급성 류마티스성 열, 류마티스성 척추염, 스틸씨 병, 전신성 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스 병/동맥염, 자가면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소증, 자가면역 갑상선 질환, 갑상선 기능항진증, 갑상선종증 자가면역 갑상선 기능저하증(하시모토 병), 위축성 자가면역 갑상선 기능저하증, 원발성 점액수종, 수정체성 포도막염, 원발성 혈관염, 백반증 급성 간 질환, 만성 간 질환, 알콜성 경변, 알콜 유도 간 손상, 콜레오사타티스(choleostasis), 특이체질성 간 질환, 약물 유도 간염, 비알콜성 지방간염, 알레르기 및 천식, B 그룹 스트렙토코커스(streptococci) (GBS) 감염, 정신 장애(예를 들어, 우울증 및 정신분열증), Th2 형 및 Th1 형 매개 질환, 급성 및 만성 통증(상당한 형태의 통증), 및 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 결장암, 췌장암, 난소암, 전립선암 및 직장암과 같은 암종 및 조혈 악성종양(백혈병 및 림프종), A베타지방단백질혈증, 말초청색증, 급성 및 만성 기생충성 또는 감염성 과정, 급성 백혈병, 급성 림프성모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 급성 또는 만성 세균 감염, 급성 췌장염, 급성 신부전증, 선암종, 공기 이소성 심방박동, AIDS 치매 합병증, 알콜 유도 간염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 동종이식 거부, 알파-1-안티트립신 결핍, 근위축성 측삭 경화증, 빈혈, 양기나 협심증, 전각 세포 퇴화, 항 cd3 치료, 항 인지질 증후군, 항-수용체 과민성 반응, 대동맥 및 말초 결찰증, 대동맥 해부, 동맥 고혈압, 동맥경화증, 동정맥 누공, 운동실조증, 심방세동 (지연 또는 발작성), 심방조동, 동정맥 막힘, B 세포 림프종, 골 이식 거부, 골수 이식 (BMT) 거부, 좌각차단, 버키트 림프종, 화상, 심장성 부정맥, 심장성 기절 증후군, 심장 종양, 심근증, 심폐 우회 염증 반응, 연골 이식 거부, 소뇌피질 퇴화, 소뇌 장애, 혼란 또는 다초점 심방 빈맥, 화학치료 관련 장애, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 알콜증, 만성 염증 병리, 만성 림프성 백혈병 (CLL), 만성 폐쇄 폐 질환(COPD), 만성 살리실레이트 중독, 결장직장 암종, 울혈성 심부전, 결막염, 접촉성 피부염, 폐 심장, 관상 동맥 질환, 크루즈펠트-자콕(Creutzfeldt-Jakob) 질환, 배양 음성 패혈증, 낭성 섬유증, 사이토 킨 치료 관련 장애, 권투선수치매(Dementia pugilistica), 탈수초성질환, 땀기 출혈열, 피부염, 피부학적 증상, 당뇨병, 진성 당뇨병, 당뇨병성 동맥경화 질환(diabetic atherosclerotic disease), 광범위 루이체 질환, 확장성 울혈성 심근증, 기저핵 장애, 중년 다운 증후군, CNS 도파민 수용체 차단 약물에 의해 유도된 약물 유도 운동 장애, 약물 과민증, 습진, 뇌척수염, 심내막염, 내분비질환, 후두개염, 엡스타인-바르 바이러스 감염, 피부홍통증, 추체외로 및 소뇌 장애, 가족성 적혈구잠식성 림프조직구성, 태아 흉선 이식 거부, 프리드리히 운동실조증, 기능성 말초 동맥 장애, 진균류 패혈증, 가스괴저, 위궤양, 사구체신염, 임의의 기관 또는 조직 이식 거부, 그람 음성 패혈증, 그람 양성 패혈증, 세포내 기관으로 인한 육아종, 모발 세포 백혈병, 할레르르덴-스파츠 질환(Hallerrorden-Spatz disease), 하시모토 갑상선염, 고초열, 심장 이식 거부, 혈액소증, 혈액투석, 용혈성 요독증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 간염(A), 히스 다발 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 호지킨 질환, 파운동성 장애, 과민성 반응, 과민성 폐렴, 고혈압, 운동 부족 장애, 시상하부-뇌하수체-부신피질계 평가, 특발성 애디슨 질환, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개 세포독성, 무력증, 유아 척추 근육 위축증, 대동맥 염증, 인플루엔자 A, 이온화 방사선 노출, 홍채섬모체염/자궁염/광학적 신경근염, 허혈 관류 손상, 허혈 뇌졸중, 연소성 류마티스 관절염, 연소성 척추 근육 위축증, 카포시 육종, 신장 이식 거부, 레지오넬라, 리슈마니아증, 나병, 피질척수계 병변, 지방부종, 간 이식 거부, 림프부종, 말라리아, 악성 림프종, 악성 조직구성, 악성 흑색종, 뇌막염, 수막염 균혈증, 대사/특발성, 편두통, 미토콘드리아 다중 시스템 장애, 복합 연결 조직 질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 다발성 골수종, 다발성 시스템 퇴화(만셀 데제린-토마스 쉬-드라거 및 마차도-조셉), 중증 근무력증, 세포내 마이코박테리움 감염증, 마이코박테리움 결핵, 골수이형성증후군, 심근 경색, 심근 허혈 장애, 비인두 암종, 신생아 만성 폐 질환, 신염, 신증, 신경퇴행성 질환, 신경성 I 근육 위축증, 호중구감소성 발열, 비-호지킨 림프종, 복부 대동맥 및 이의 지류 폐색, 폐색성 동맥 질환, okt3 치료, 고환염/부고환염, 고환염/절관절제술 반전 과정, 기비대, 골다공증, 췌장 이식 거부, 췌장 암종, 부수종양성 증후군/악성 고칼슘혈증, 부갑상선 이식 거부, 골반 염증 질환, 다년성 비염, 심막 질환, 말초 동맥경화 질환, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성빈혈, 폐포자충 폐렴, 폐렴, POEMS 증후군 (다발신경병증, 장기기대, 내분비질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 및 피부 변화 증후군), 관류후 증후군, 펄프후 증후군, MI 후 심장절개 증후군, 자간

전증, 전진적 상핵 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 치료, 레이노드 현상 및 질환, 레이노드 질환, 레프섬 질환, 일반 협소 QRS 심근증, 신혈관성고혈압, 재관류 손상, 제한성 심근병증, 육종, 피부경화증, 노인 무도병, 루이체형 노인성 치매, 혈청음성 관절병증, 쇼크, 겸상적혈구 빈혈증, 피부 동종이식 거부, 피부 변화 증후군, 소장 이식 거부, 고형 종양, 특이적 부정맥, 척수운동실조, 척수소뇌 퇴화, 스트렙토코커스 근염, 소뇌 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신 아나필락시스, 전신 염증 반응 증후군, 전신 개시 연소성 류마티스 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 말초혈관 확장증, 폐색성 혈전 혈관염, 혈소판감소증, 독성, 이식, 외상/출혈, III형 과민성 반응, IV형 과민성, 불안정 앙기나, 요독증, 요로폐혈증, 두드러기, 승모판 심장 질환, 하지 정맥, 혈관염, 정맥동 질환, 정맥종 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균류 감염, 바이탈 뇌염/무균성 수막염, 바이탈-연관 적혈구식작용 증후군, 웨른니케-코르사코프 증후군, 윌슨 질환, 임의의 기관 또는 조직의 이종이식 거부, 급성 관상 증후군, 급성 특발성 다발신경근염, 급성 염증 신경근병증, 급성 허혈, 성인 스틸스 질환, 원형탈모증, 아나필락시스증(anaphylaxis), 항-인지질 항체 증후군, 재생불량성빈혈, 동맥경화증, 아토피성 습진, 아토피성 피부염, 자가면역 피부염, 스트렙토코커스 감염과 관련된 자가면역 장애, 자가면역 장 병증, 자가면역 난청, 자가면역 림프구증식성 증후군 (ALPS), 자가면역 심근염, 자가면역 미성숙 난소 부전증, 안건염, 기관지확장증, 수포성 유전포창, 심혈관 질환, 악성 항인지질 증후군, 셀리악 질환(celiac disease), 경추 척추증, 만성 허혈, 반흔성 유전포창, 다발성 경화에 대한 위험을 갖는 임상적으로 분리된 증후군(cis), 결막염, 유년기 개시 정신성 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 누낭염, 피부근염, 당뇨 망막증, 진성 당뇨병, 요추간판탈출증, 추간관내장증, 약물 유도 면역 용혈성 빈혈, 심내막염, 자궁내막증, 내안구염, 결공막염, 다형 홍반, 중증 다형홍반, 임신성 유전포창, 길레인 바레 증후군(Guillain-Barre syndrome) (GBS), 건초열, 휴즈 증후군(Hughes syndrome), 특발성 파킨슨 질환, 특발성 간질 폐렴, IgE-매개 알레르기, 면역 용혈성 빈혈, 봉입 체 근염, 감염성 안구 염증 질환, 염증 수초탈락 질환, 염증 심장 질환, 염증 신장 질환, IPF/UIP, 홍채염, 각막염, 건성각결막염, 쿠스마울 질환 또는 쿠스마울-마이어 질환, 란드리 마비, 랑게르한스 세포 조직구증, 열성 홍반(livedo reticularis), 황반변성, 미시적 혈관염, 경직성 척추염, 운동 뉴런 장애, 점막 유전포창, 다발성 기관 부전증, 중증 근무력증, 골수이형성증, 심근염, 신경근 장애, 신경병증, 비-A 비-B 간염, 시신경염, 골용해, 난소암, 소수관절 JRA, 말초 동맥 폐색성 질환 (PAOD), 말초 혈관 질환 (PVD), 말초 동맥 질환 (PAD), 정맥염, 결절성 다발 동맥염 (또는 결절성 동맥주위염), 다발연골염, 측두동맥염, 회색질척수염, 다발성 관절 JRA, 다발성 내분비 결핍 증후군, 다발성근염, 류마티스성 다발성 근육통 (PMR), 펌프 후 증후군, 1차 파킨슨병, 전립선 및 직장암 및 조혈 악성 (백혈병 및 림프종), 전립선염, 순수적혈구 저형성증, 1차 부신 부전증, 재발성 시속신경근염, 협착증, 류마티스 심장 질환, 사포 (활막염, 여드름, 농포증, 및 골염), 피부경화증, 2차 아밀로이드증, 폐 쇼크, 상공막염, 좌골신경통, 2차 부신 부전증, 실리콘 관련 연결 조직 질환, 스넬돈-윌킨슨 (sneddon-wilkinson) 피부증, 강직성 척추염, 스티븐-존슨 증후군 (SJS), 전신 염증 반응 증후군, 일시적 동맥염, 특소플라스믹 망막증, 독성 표피 괴사, 횡단척수염, TRAPS (종양 괴사 인자 수용체, 1형 알레르기 반응, II형 당뇨병, 두드러기, 통상의 간질 폐렴 (UIP), 혈관염, 춘계각결막염, 바이러스 망막염, 보그트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 증후군 (VKH 증후군), 습윤 황반 퇴화, 상처 치료, 관절병증과 관련된 여시니아 및 살모넬라 증을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0250] 하나의 양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법으로 치료되거나 진단되는 질환은 원발성 및 전이성 암을 포함하지만 이에 제한되지 않고 당해 암은 유방암, 결장암, 직장암, 폐암, 구인두암, 두경부암, 식도암, 위암, 췌장암, 간암, 방광암 및 담관암, 소장암, 노관암(신장암, 방광암 및 요상피암을 포함), 여성 생식관암 (경부암, 자궁암 및 난소암, 및 용모막상피종 및 생식 용모상피성 질환), 남성 생식관암 (전립선암, 저정낭암, 고환암 및 생식 세포 종양을 포함), 내분비선암 (갑상선암, 부신암 및 뇌하수체암을 포함), 및 피부암, 및 혈관종, 흑색종, 육종 (골 기원 암 및 연조직 기원의 암 및 카포시 육종을 포함), 뇌암, 신경암, 안구암, 및 수막암 (정상세포종, 신경아교종, 아교모세포종, 망막아세포종, 신경종, 신경아세포종, 양성종양, 및 수막종을 포함), 조혈 악성 종양으로 유래되는 고형 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종(호지킨 및 비호지킨 림프종 둘다)를 포함한다.

[0251] 하나의 양태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는, 단독으로 사용되는 경우 또는 방사선치료 및/또는 기타 화학치료제와 병용하여 사용되는 경우, 암을 치료하거나 본원에 기재된 종양 기원의 전이의 예방에 사용된다.

[0252] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기된 결합 단백질중 임의의 하나를 상기 논의된 바와 같은 제2 제제의 투여 전 후 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 장애를 앓는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 제2 제제는 부데노사이드, 상피 성장 인자, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 설파살라진, 아미노살리실레이트, 6-머캅토피린, 아자티오프린, 메트로니다졸, 리폭시게나제 억제제, 메살라민, 올살라진, 발살라지드, 항산화제, 트롬복산 억제제, IL-1 수용체 길항제, 항-IL-1 β mAb, 항-IL-6 또는 IL-6 수용체, 성장 인자, 엘라스타

제 억제제, 피리디닐-이미다졸 화합물, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13 IL-15, IL-16, IL-18, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF의 항체 또는 효능제, CD2, CD3, CD4, CD8, CD-19, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이의 리간드의 항체, 메토크렉세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 효능제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린 제제, IRAK, NIK, IKK, p38, MAP 키나제 억제제, IL-1 β 전환 효소 억제제, TNF α 전환 효소 억제제, T-세포 시그널 전달 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토피린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토킨 수용체, 가용성 p55 TNF 수용체, 가용성 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, 소염 사이토킨, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0253] 특정 양태에서, 상기된 약제학적 조성물은 비경구, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 기관지내, 복강내, 캡셀내, 연골내, 강내, 세포내, 소뇌내, 소뇌심실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심장주위내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척추내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 방광내, 일시주사, 질내, 직장, 협측, 설하, 비내 및 경피투여로부터 선택되는 하나 이상의 방식으로 피검체에게 투여된다.

[0254] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 하나 이상의 결합 단백질에 대한 하나 이상의 항-이디오타입 항체를 제공한다. 항-이디오타입 항체는 중쇄 또는 경쇄 또는 이의 리간드 결합부의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 골격 영역 또는 본 발명의 결합 단백질에 도입될 수 있는 이의 일부에 제한되지 않지만 이와 같은 하나 이상의 면역글로불린 분자 부분을 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩타이드를 포함한다.

[0255] 본 발명은 (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계; (b) 중쇄 및/또는 경쇄의 (X1)₁의 길이 및/또는 서열을 변경하여 변경된 중쇄 및/또는 경쇄를 제공하는 단계; 및 (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 향상된 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계; (b) VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n이 VD2-(X1)_n-VD1-C-(X2)_n으로 변경되도록 제 1 및 제 2 폴리펩타이드 쇄를 변경하여 변경된 중쇄 및 경쇄를 제공하는 단계; 및 (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 향상된 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법을 제공한다.

[0256] 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 변경 이전에 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계; (b) 중쇄 및/또는 경쇄의 VD1 또는 VD2 중 하나만의 서열이 변경되도록 제 1 및/또는 제 2 폴리펩타이드 쇄를 변경시키는 단계; 및 (c) 상기 변경된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 변경된 결합 단백질의 특성을 측정하는 단계를 포함하는, 결합 단백질의 특성을 향상시키는 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 상기 특성은 표적 항원에 대한 결합, 숙주 세포로부터의 발현 수율, 시험관내 반감기, 생체내 반감기, 안정성, 가용성, 및 향상된 이펙터 기능으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁의 길이가 증가된다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁의 길이가 감소된다. 다른 양태에서, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁의 길이가 증가된다. 다른 양태에서, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁의 길이가 감소된다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21 또는 22로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 13 또는 14로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 22이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 14이다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 14이다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 22이고, 상기 변경된 경쇄의(X1)₁이 서열번호 13이다. 다른 양태에서, 상기 변경된 중쇄의 (X1)₁이 서열번호 21이고, 상기 변경된 경쇄의 (X1)₁이 서열번호 13이다.

도면의 간단한 설명

[0257] 도 1a는 이원 가변 도메인(DVD)-Ig 작제물을 도시하고 2개의 모 항체 기원의 DVD-Ig의 제조 전략을 보여준다.

도 1b는 작제물 DVD1-Ig, DVD2-Ig, 및 하이브리도마 클론 2D13.E3 (항-IL-1 α) 및 13F5.G5 (항-IL-1 β) 기원의 2개의 키메라 단일특이적 항체를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0258] 본 발명은 2개 이상의 항원과 결합할 수 있는 다가 및/또는 다특이적 결합 단백질에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 DVD-Ig를 제조하기 위한 핵산, 제조할 발현 벡터 및 숙주 세포 뿐만 아니라 이원 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig)에 관한 것이다. 시험관내 또는 생체내에서 특이적 항원을 검출하기 위한 본 발명의 DVD-Ig를 사용하는 방법이 또한 본 발명에 포함된다.
- [0259] 본 명세서에서 다른 표시가 없는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학 및 기술적 용어들은 당업자가 통상적으로 알고 있는 의미를 갖는다. 그러나 용어의 의미 및 범위는 임의의 잠재적인 모호성의 경우, 임의의 사전적 또는 외적인 정의에 대해 사전에 제공된 정의로서 명백해야만 한다. 또한, 정황상 다른 필요가 없는 한, 용어의 단수적 표현은 복수도 포함하며, 복수적 표현은 단수도 포함하는 것이다. 본 명세서에서, "또는"은 다른 표시가 없는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, "포함하는" 및 이러한 유형어, 예컨대 "포함한다" 및 "포함한"의 용어의 사용은 제한적 의미가 아니다. 또한, "원소" 또는 "성분" 등의 용어도 다른 구체적 표현이 없는 한, 1 유닛을 포함하는 원소 및 성분은 물론 하나 이상의 서브유닛을 포함하는 원소 및 성분들도 포함한다.
- [0260] 일반적으로, 본 명세서에 기술된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질과 핵산 화학 및 하이브리드화 등과 관련하여 사용된 용어들은 당업계에 공지되어 있고 공통적으로 사용되는 것이다. 본 발명의 방법 및 기술은 당업계에 공지되어 있고, 다른 표시가 없는 한 본 명세서 전체에서 인용되고 논의된 각종 일반 서적 및 구체적인 문헌들에 기술된 바와 같은 통상의 방법에 따라 일반적으로 수행된다. 효소 반응 및 정제 기술은 당업계에서 공통적으로 수행되거나 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조자의 지침에 따라 수행한다. 본 명세서에 기술된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학 및 약제 화학과 관련하여 사용된 용어 및 그 실험 절차 및 기술은 당업계에 공지되어 일반적으로 사용되는 것이다. 화학 합성, 화학 분석, 약제, 제형, 전달 및 환자 치료에 대해서도 표준 기술을 사용한다.
- [0261] 본 발명을 더 용이하게 이해할 수 있도록 이하에 사용된 용어들의 정의를 정리했다.
- [0262] 본 명세서에 사용된 "폴리펩타이드"란 용어는 아미노산의 임의의 중합체쇄를 의미한다. "펩타이드" 및 "단백질"이란 용어는 폴리펩타이드란 용어와 혼용할 수 있는 것으로서, 이 역시 아미노산의 중합체쇄를 의미한다. "폴리펩타이드"란 용어는 천연 또는 합성 단백질, 단백질 단편 및 단백질 서열의 폴리펩타이드 유사체를 포함한다. 폴리펩타이드는 단량체 또는 중합체일 수 있다. 본원의 "폴리펩타이드"의 사용은 본문에서 달리 언급되지 않는 경우 폴리펩타이드 및 이의 단편 및 변이체(변이체의 단편을 포함하여)를 포괄하는 것으로 의도된다. 항원성 폴리펩타이드에 대해, 폴리펩타이드의 단편은 임의로 폴리펩타이드의 하나 이상의 연속 또는 비선형 에피토프를 함유한다. 하나 이상의 에피토프 단편의 정확한 경계는 당업계의 통상의 기술을 사용하여 확인될 수 있다. 당해 단편은 약 5개 이상의 연속 아미노산, 예를 들어, 약 10개 이상의 연속 아미노산, 약 15개 이상의 연속 아미노산 또는 약 20개 이상의 연속 아미노산을 포함한다. 폴리펩타이드의 변이체는 본원에 기재된 바와 같다.
- [0263] "분리된 단백질" 또는 "분리된 폴리펩타이드"란 용어는 그 기원이나 파생 급원에 따라서 자연 상태일 때 동반되던 자연 관련 성분과 관련되어 있지 않은 단백질 또는 폴리펩타이드이다. 즉, 동일한 종 유래의 다른 단백질이 실질적으로 없고; 다른 종 유래의 세포에 의해서 발현되거나; 자연에서 발생되지 않는 것이다. 즉, 자연적으로 생성하는 세포와 다른 세포 시스템에서 합성되거나 화학적으로 합성된 폴리펩타이드는 이의 자연 관련 성분에서 "분리된" 것이다. 또한, 단백질은 당업계에 공지된 단백질 정제 기술을 사용하여 분리를 통해 자연 관련 성분으로부터 실질적으로 유리될 수도 있다.
- [0264] 본 명세서에 사용된 "회수하는"이란 용어는 당업계에 공지된 단백질 정제 기술 등을 사용하여 분리에 의해 자연 관련 성분이 실질적으로 제거된 폴리펩타이드와 같은 화학종을 제공하는 과정을 의미한다.
- [0265] 본원에 사용된 바와 같은 "생물학적 활성"은 항원의 모든 고유 생물학적 성질을 언급한다(생체내에서 발견되는 바와 같이 천연에 존재하든 또는 제조할 수단에 의해 제공되거나 가능한 경우이든간에 상관없이). 생물학적 성질은 수용체로의 결합; 세포 증식의 유도, 세포 성장의 억제, 기타 사이토킨의 유도, 아포토시스의 유도 및 효소 활성을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0266] 항체, 단백질 또는 펩타이드의 제2 화학종과의 상호작용과 관련하여 본 명세서에 사용된 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"이란 용어는 그 상호작용이 화학종 상의 특정 구조(예컨대, 항원 결정인자 또는 에피토프)의 존재에 따라 이루어진다는 것을 의미한다. 예컨대, 항체는 일반적으로 단백질보다는 특정 단백질 구조를 인식하여 여기에 결합한다. 항체가 에피토프 "A"에 특이적이라면, 표지된 "A"와 항체를 포함하는 반응에서 에피

토프 A(또는 유리된 미표지 A)를 포함하는 분자의 존재는 항체에 결합된 표지된 A의 양을 감소시킬 것이다.

[0267] 본 명세서에 사용된 "항체"란 용어는 4개의 폴리펩타이드 체, 즉 2개의 중쇄(H)와 2개의 경쇄(L)로 구성된 임의의 면역글로불린(Ig) 분자 또는 이러한 Ig 분자의 필수적인 에피토프 결합 특징을 갖는 임의의 기능성 단편, 돌연변이체, 변형체 또는 유도체를 의미한다. 이러한 돌연변이체, 변형체 또는 유도체 항체형은 당업계에 공지되어 있다. 이의 구체예에 대해서는 이하에 논의되나, 이에 국한되지는 않는다.

[0268] 완전한 항체에서, 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 약어로 HCVR 또는 VH로 표시됨)과 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 약어로 LCVR 또는 VL로 표시됨)과 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 다시 상보성 결정 영역(CDR)이라 불리는 초가변성 영역들로 나뉘 수 있고, 여기에는 골격 영역(FR)이라는 더 보존적인 영역들이 산재되어 있다. 각 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되며, 이들은 아미노 말단에서 카복시 말단으로 다음과 같은 순서에 따라 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG 1, IgG2, IgG 3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다.

[0269] 용어 "Fc 영역"은 온전한 항체의 파파인 분해에 의해 생성될 수 있는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. Fc 영역은 고유 서열 Fc 영역 또는 변이 Fc 영역일 수 있다. 면역글로불린의 Fc 영역은 일반적으로 2개의 불변 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하고 임의로 CH4 도메인을 포함한다. 항체 이펙터 기능을 변경시키기 위한 Fc부 내의 아미노산 잔기의 치환은 당업계에 공지되어 있다(Winter et al., 미국 특허 5,648,260; 5,624,821). 항체의 Fc 부는 여러 중요한 이펙터 기능, 예컨대 사이토킨 유도, ADCC, 식세포작용, 보체 의존적 세포독성(CDC) 및 항체와 항원-항체 복합체의 반감기/제거율 등을 매개한다. 몇몇 경우에는 이러한 이펙터 기능이 치료 항체에 바람직하지만, 어떤 다른 경우에는 치료 목적에 따라서 불필요하거나 심지어 유해할 수도 있다. 특정 사람 IgG 아이소타입, 구체적으로 IgG1 및 IgG3은 각각 FcγR 및 보체 C1q에 대한 결합을 통해 ADCC 및 CDC를 매개한다. 신생 Fc 수용체(FcRn)는 항체의 혈행 반감기를 결정하는 중요한 성분이다. 또 다른 양태에서는, 항체의 불변 영역, 예컨대 항체의 Fc 영역에 존재하는 적어도 하나의 아미노산 잔기가 치환되어 이펙터 기능이 변경된 항체가 제공된다. 면역글로불린의 2개의 동일한 중쇄의 이량체화는 CH3 도메인의 이량체화에 의해 매개되고 힌지 영역내에서 디설파이드 결합에 의해 안정화된다(문헌참조: Huber et al. Nature; 264: 415-20; Thies et al 1999 J Mol Biol; 293: 67-79.). 중쇄-중쇄 디설파이드 결합을 방지하기 위한 힌지 영역내 시스테인 잔기의 돌연변이는 CH3 도메인의 이량체화를 불안정화시킬 것이다. CH3 이량체화에 관여하는 잔기들은 동정되었다(문헌참조: Dall'Acqua 1998 Biochemistry 37: 9266-73.). 따라서, 1가의 반쪽 Ig를 생성시킬 수 있다. 흥미롭게도, 이들 1가의 반쪽 Ig 분자는 IgG 및 IgA 서브클래스 둘다에 대해 천연에서 발견되었다(문헌참조: Seligman 1978 Ann Immunol 129: 855-70.; Biewenga et al 1983 Clin Exp Immunol 51: 395-400). FcRn: Ig Fc 영역의 화학양론은 2:1인 것으로 측정되었고(문헌참조: West et al. 2000 Biochemistry 39: 9698-708), 반쪽 Fc는 FcRn 결합을 매개하기에 충분하다(문헌참조: Kim et al 1994 Eur J Immunol; 24: 542-548.). CH3 이량체화에 중요한 잔기가 CH3 베타 쉬트 구조의 내부 접지면상에 존재하는 반면에, FcRn 결합에 관여하는 영역이 CH2-CH3 도메인의 외부 접지면상에 존재하기 때문에, CH3 도메인의 이량체화를 붕괴시키기 위한 돌연변이는 FcRn 결합에 대해 큰 역효과를 나타내지 않을 수 있다. 그러나, 반쪽 Ig 분자는 통상의 항체 크기 보다 작기 때문에 조직 침투에 있어서 특정 잇점을 가질 수 있다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 본 발명의 결합 단백질의 불변 영역, 예를 들어, Fc 영역에서 치환되어 중쇄의 이량체화가 붕괴되어 반쪽 DVD Ig 분자가 생성된다. IgG의 항-염증 활성은 IgG Fc 단편의 N-연결된 글리칸의 시알화에 완전히 의존한다. 항-염증 활성에 대한 정확한 글리칸 요건을 결정하여 적당한 IgG1 Fc 단편을 생성할 수 있어 효능이 크게 개선된 완전한 재조합 시알화된 IgG1 Fc를 제조할 수 있다(문헌참조: Anthony, R.M., et al. (2008) Science 320:373-376).

[0270] 본 명세서에 사용된 항체의 "항원 결합부"(또는 간단히 "항체부")란 용어는 항원에 대한 특이적 결합능을 갖는 하나 이상의 항체 단편을 의미한다. 항체의 항원 결합 기능은 완전한 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 밝혀져 있다. 이러한 항체 양태들은 또한 이특이적, 이중특이 또는 다중특이 형일 수 있으며, 즉 2개 이상의 다른 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 항체의 "항원 결합부"라는 용어에 포함되는 결합 단편의 예에는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 일가 단편인 Fab 단편; (ii) 2개의 Fab 단편이 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 결합되어 있는 이가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체 한쪽 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) 하나의 가변 도메인을 포함하는 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546; Winter et al., PCT 공보 WO90/05144A1, 본원에 참조로서 인용됨); 및 (vi)

분리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 또한, Fv 단편의 두 도메인, VL 및 VH는 다른 유전자에 의해 암호화되지만, VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 일가 분자(일본채 Fv(scFv)로 알려진 것; 예컨대 Bird et al.(1998) Science 242: 423-426; 및 Huston et al.(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)를 형성하고 있는 단일 단백질 체로서 제조될 수 있게 하는 합성 링커를 이용하여 VL 및 VH 영역은 재조합법으로 결합될 수 있다. 이러한 단일쇄 항체는 항체의 "항원 결합부"라는 용어에도 포함되는 것으로도 간주된다. 단일쇄 항체의 다른 형태, 예컨대 이중항체(diabody)도 포함된다. 이중항체는 일본채 폴리펩타이드에서 VH 및 VL 도메인이 발현되지만, 동일 체 상의 두 도메인 사이에 쌍 형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용하여 상기 도메인들이 다른 체의 상보성 도메인과 쌍을 이루어 2개의 항원 결합 부위를 생성하는 2가의 이특이적 항체이다(예컨대, Holliger, P., et al.(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak, R.J., et al.(1994) Structure 2: 1121-1123). 이러한 항체 결합부는 당업계에서 공지되어 있다(문헌참조: Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag, New York, 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)). 추가로, 단일쇄 항체는 또한 상보적 경쇄 폴리펩타이드와 함께 한쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한쌍의 탠덤 Fv 절편(VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 "선형 항체"를 포함한다(문헌참조: Zapata et al. Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995); 및 미국 특허 제 5,641,870호).

[0271] 용어 "다가 결합 단백질"은 본원 명세서 전반에 걸쳐 2개 이상의 항원 결합 부위를 포함하는 결합 단백질을 지칭하는데 사용된다. 하나의 양태에서, 다가 결합 단백질은 바람직하게 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖도록 가공되고 일반적으로 천연 항체가 아니다. 용어 "다특이적 결합 단백질"은 2개 이상의 관련 또는 비관련 표적에 결합할 수 있는 결합 단백질을 언급한다. 본 발명의 이원 가변 도메인 (DVD) 결합 단백질은 2개 이상의 항원 결합 부위를 포함하고 4가 또는 다가의 결합 단백질이다. DVD는 즉, 하나의 항원에 결합할 수 있는 1특이적이거나 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 다특이적일 수 있다. 2개의 중쇄 DVD 폴리펩타이드 및 2개의 경쇄 DVD 폴리펩타이드를 포함하는 DVD 결합 단백질은 DVD Ig로 언급된다. DVD Ig의 각 반쪽은 하나의 중쇄 DVD 폴리펩타이드 및 하나의 경쇄 DVD 폴리펩타이드 및 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 각각의 결합 부위는 항원 결합 부위당 항원 결합에 관여하는 총 6개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0272] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이특이적 항체"는 퀴드로마 기술 (문헌참조: Milstein, C. and A.C. Cuello, Nature, 1983. 305(5934): p. 537-40), 2개의 상이한 모노클로날 항체의 화학적 접합 (문헌참조: Staerz, U.D., et al., Nature, 1985. 314(6012): p. 628-31), 또는 Fc 영역에 돌연변이를 도입하는 크롭 인투 홀 또는 유사한 방법(문헌참조: Holliger, P., T. Prospero, and G. Winter, Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(14): p. 6444-8.18)에 의해, 다중의 상이한 면역글로빈 중(이중에 하나만이 작용성 이특이적 항체이다)을 생성시킴으로써 제조되는 완전한 길이의 항체를 언급한다. 분자 기능에 의해, 이특이적 항체는 이의 2개의 결합 암(한쌍의 HC/LC)중 하나상의 하나의 항원(또는 에피토프)에 결합하고 이의 2번째 암(다른 쌍의 HC/LC)상의 다른 항원(또는 에피토프)에 결합한다. 당해 정의에 따라, 이특이적 항체는 2개의 구분된 항원 결합 암(2개 특이성 및 CDR 서열)을 갖고 이것이 결합하는 각각의 항원에 대해 1가이다.

[0273] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이원-특이적 항체"는 이의 결합 암(한 쌍의 HC/LC)의 각각에서 2개의 상이한 항원(또는 에피토프)과 결합할 수 있는 완전한 길이의 항체를 언급한다(문헌참조: PCT 공보 WO 02/02773). 따라서, 이원-특이적 결합 단백질은 동일한 특이성 및 동일한 CDR 서열을 갖는 2개의 동일한 항원 결합 암을 갖고 이것이 결합하는 각각의 항원에 대해 2가이다.

[0274] 결합 단백질의 "작용성 항원 결합 부위"는 표적 항원에 결합할 수 있는 부위이다. 항원 결합 부위의 항원 결합 친화성은 근본적으로 항원 결합 부위가 유래된 모 항체 만큼 강하지 않지만 항원에 결합하는 능력은 항원에 결합하는 항체를 평가하기 위해 공지된 다수의 방법중 임의의 하나를 사용하여 측정가능해야만 한다. 더욱이, 본원에서 다가의 항체의 항원 결합 부위의 항원 결합 친화성은 정량적으로 동일할 필요는 없다.

[0275] 용어 "사이토킨"은 세포간 매개체로서 다른 세포 집단에 작용하는 하나의 세포 집단에 의해 방출되는 단백질에 대한 일반적 용어이다. 당해 사이토킨의 예는 림포킨, 모노킨 및 통상적인 폴리펩타이드 호르몬이다. 사이토킨중에는 사람 성장 호르몬, N-메티오닐 사람 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬과 같은 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 렐락신; 프로렐락신; 난포 자극 호르몬(FSH), 갑상선 자극 호르몬(TSH) 및 황체 호르몬(LH)와 같은 당단백질 호르몬; 간 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자; 프롤락틴; 태반 락토젠; 종양 괴사 인자-알파 및 -베타 물리인 억제 물질; 마우스 생식선자극호르몬 관련 펩타이드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴 (TPO); NGF-알파와 같은 신경 성장 인자; 혈소판 성장 인자; TGF-알파 및 TGF-베타와 같은 형질전환 성장 인자 (TGF); 인슐린형 성장 인자-1 및 -11; 에리트로포이에틴 (EPO); 골유도성 인자; 인터페론-알파, -베타 및 -감마 콜로니 자극 인자(CSF)(예를 들어, 대식세포-CSF(M-CSF))와 같

은 인터페론; 과립구 대식세포-CSF(GM-CSF); 및 과립구-CSF(G-CSF); IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23과 같은 인터류킨(IL); TNF-알파 또는 TNF-베타와 같은 종양 괴사 인자; 및 LIF 및 킷 리간드(KL)을 포함하는 기타 폴리펩타이드 인자가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 사이토킨은 천연 공급원 또는 재조합 세포 배양물 및 천연 서열 사이토킨의 생물학적 활성 증가물 기원의 단백질을 포함한다.

[0276] 용어 "링커"는 펩타이드 결합에 의해 연결된 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩타이드를 지칭하는데 사용되고 하나 이상의 항원 결합부를 연결하는데 사용된다. 당해 링커 폴리펩타이드는 문헌(참조: Holliger, P., *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak, R.J., *et al.* (1994) *Structure* 2:1121-1123)에 널리 공지되어 있다. 예시적인 링커는 AKTTPKLEEGEFSEAR (서열번호 1); AKTTPKLEEGEFSEARV (서열번호 2); AKTTPKLGG (서열번호 3); SAKTTPKLGG (서열번호 4); SAKTTP (서열번호 5); RADAAP (서열번호 6); RADAAPTVS (서열번호 7); RADAAAAGGPGS (서열번호 8); RADAAAA(G₄S)₄ (서열번호 9), SAKTTPKLEEGEFSEARV (서열번호 10); ADAAP (서열번호 11); ADAAPTVSIFPP (서열번호 12); TVAAP (서열번호 13); TVAAPSVFIFPP (서열번호 14); QPKAAP (서열번호 15); QPKAAPSVTLFPP (서열번호 16); AKTTPP (서열번호 17); AKTTPPSVTPLAP (서열번호 18); AKTTAP (서열번호 19); AKTTAPSVYPLAP (서열번호 20); ASTKGP (서열번호 21); ASTKGPSVFPLAP (서열번호 22), GGGGSGGGSGGGGS (서열번호 23); GENKVEYAPALMALS (서열번호 24); GPAKELTPLKEAKVS (서열번호 25); GHEAAVMQVYPAS (서열번호 26)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0277] "면역글로불린 불변 도메인"은 중쇄 또는 경쇄 불변 도메인을 언급한다. 사람 IgG 중쇄 및 경쇄 불변 도메인 아미노산 서열은 당업계에 공지되어 있다.

[0278] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체" 또는 "mAb"는 실질적으로 균질의 항체 집단으로부터 수득된 항체를 언급하고, 즉, 개개의 항체를 포함하는 집단은 최소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이고 단일 항원에 대해 지시된 것이다. 추가로, 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프들)에 대해 지시된 상이한 항체들을 포함하는 항체 집단과는 반대로, 각각의 모노클로날 항체는 항원상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 수식어 "모노클로날"은 임의의 특정 방법에 의해 항체 생성을 요구하는 것으로 해석되지 말아야 한다.

[0279] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 사람 항체는 예를 들어, CDR 및 특히 CDR3에서 사람 배선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 배선으로부터 유래하는 CDR 서열이 사람 골격 서열상으로 접목된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0280] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "재조합 사람 항체"는 재조합 수단에 의해 생성되거나, 발현되거나, 제작되거나 분리된 모든 사람 항체, 예를 들어, 숙주 세포내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기 섹션 II C에서 추가로 기재됨), 재조합, 조합된 사람 항체 라이브러리로부터 유래된 항체 (Hoogenboom H.R., (1997) *TIB Tech.* 15:62-70; Azzazy H., and Highsmith W.E., (2002) *Clin. Biochem.* 35:425-445; Gavilondo J.V., and Larrick J.W. (2002) *BioTechniques* 29:128-145; Hoogenboom H., and Chames P. (2000) *Immunology Today* 21:371-378), 사람 면역글로불린 유전자로 유전자 전이된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 분리된 항체 (Taylor, L. D., *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295; Kellermann S-A., and Green L.L. (2002) *Current Opinion in Biotechnology* 13:593-597; Little M. *et al* (2000) *Immunology Today* 21:364-370) 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열을 기타 DNA 서열로 스플라이싱함을 포함하는 임의의 기타 수단에 의해 생성되거나 발현되거나 제작되거나 분리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 당해 재조합 사람 항체는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 양태에서, 당해 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 사람 Ig 서열로 유전자 전이된 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)에 적용되고 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 사람 배선 VH 및 VL 서열로부터 유래하고 이와 관련된 것이지만 생체내 사람 항체 배선 레퍼토리내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0281] "친화성 성숙된" 항체는 하나 이상의 CDR에서 하나 이상이 변형되어 당해 변형된 것을 갖지 않는 모 항체에 비해 항원에 대한 항체의 친화성이 개선된 것이다. 바람직한 친화성 성숙된 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화성을 갖는다. 친화성 성숙된 항체는 당업계에 공지된 과정에 의해 생성된다. 문헌[참조: Marks *et al.* *BidlTechnology* 10:779-783 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 서플링에 의한 친화성 성숙화

를 기재하고 있다. CDR 및/또는 골격 잔기의 무작위 돌연변이 유발은 문헌[참조:Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169:147- 155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); and Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)]에 기재되어 있고 활성 향상 아미노산 잔기를 이용한 선택적 돌연변이유발 위치, 접촉 또는 과돌연변이 위치에서의 선택적 돌연변이는 미국특허 US 6914128B1에 기재되어 있다.

[0282] "키메라 항체"란 용어는 한 종 유래의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열과 다른 종 유래의 불변 영역 서열을 포함하는 항체, 예컨대 쥐의 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 사람 불변 영역에 결합된 항체를 의미한다.

[0283] "CDR 접목 항체"란 용어는 한 종에서 유래되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하지만, VH 및/또는 VL의 하나 이상의 CDR 영역의 서열들이 다른 종의 CDR 서열로 교체된 항체를 의미하는 것으로서, 예컨대 쥐의 CDR의 하나 이상(예컨대, CDR3)이 사람 CDR 서열로 교체된 쥐의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 보유한 항체가 있다.

[0284] "사람화된 항체"란 용어는 사람을 제외한 종(예컨대, 마우스) 유래의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하지만 VH 및/또는 VL 서열의 적어도 일부가 더 "사람다운", 즉 사람 배선 가변 서열과 더 유사한 서열로 변경된 항체를 의미한다. 사람화된 항체의 일 형태는 사람 CDR 서열이 대응하는 비사람 CDR 서열을 대신하기 위하여 비사람 VH 및 VL 서열로 도입된 CDR 접목 항체이다. 또한 "사람화된 항체"는 목적하는 항원과 면역특이적으로 결합하고 실질적으로 사람 항체의 아미노산 서열을 갖는 골격(FR) 영역 및 실질적으로 비-사람 항체의 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항체 또는 변이 유도체, 유사체 또는 이의 단편이다. CDR과 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로"는 비-사람 항체 CDR과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 언급한다. 사람화된 항체는 실질적으로 하나 이상 및 전형적으로 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv)를 포함하고 여기서, CDR 영역 모두 또는 실질적으로 모두는 비-사람 면역글로불린(즉, 공여자 항체)의 CDR에 상응하고 골격 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 사람 면역글로불린 컨센서스 서열의 CDR이다. 하나의 양태에서, 사람화된 항체는 또한 사람 면역글로불린의 전형적인 영역인 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 하나 이상의 부분을 포함한다. 몇몇 양태에서, 사람화된 항체는 적어도 중쇄의 가변 도메인 뿐만 아니라 경쇄 둘다를 함유한다. 당해 항체는 또한 중쇄의 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 CH4 영역을 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 사람화된 항체는 사람화된 경쇄만을 함유한다. 몇몇 양태에서, 사람화된 항체는 사람화된 중쇄만을 함유한다. 특정 양태에서, 사람화된 항체는 경쇄 및/또는 사람화된 중쇄의 사람화된 가변 도메인만을 함유한다.

[0285] 용어 "캐뻛 번호", "캐뻛 정의" 및 "캐뻛 표지"는 상호교환적으로 본원에서 사용된다. 이러한 용어는 당해 분야에서 인지되며 항체 또는 이의 항원 결합부의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 다른 아미노산 잔기 보다 더 가변적인(즉, 초가변성) 아미노산 잔기의 번호를 매기는 시스템을 의미한다[Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190: 382-391 and, kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]. 중쇄 가변 영역에 있어서, 초가변 영역은 CDR1에 있어서 아미노산 31 내지 35 부위, CDR2에 있어서 아미노산 50 내지 65 부위, 및 CDR3에 있어서 아미노산 95 내지 102 부위의 범위이다. 경쇄 가변 영역에 있어서, 초가변 영역은 CDR1에 있어서 아미노산 24 내지 34 부위, CDR2에 있어서 아미노산 50 내지 56 부위, 및 CDR3에 있어서 아미노산 89 내지 97 부위의 범위이다.

[0286] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CDR"은 항체 가변 서열내 상보성 결정 영역을 언급한다. 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 영역에는 3개의 CDR이 있고 가변 영역 각각에 대해 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 명명된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역내 존재하는 3개의 CDR 그룹을 언급한다. 이들 CDR의 정확한 경계선은 상이한 시스템에 따라 상이하게 정의되었다. 문헌[Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))]에 기재된 시스템은 항체의 임의의 가변 영역에 적용될 수 있는 명확한 잔기 번호매김 시스템을 제공할 뿐만 아니라 3개의 CDR을 한정하는 정확한 잔기 경계선을 제공한다. 이들 CDR은 캐뻛 CDR로서 언급될 수 있다. 문헌[Chothia and coworkers (Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) and Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989))]에서는, 아미노산 서열 수준에서 다양성이 크다 할지라도 캐뻛 CDR내에 특정 아부위는 거의 동일한 펩타이드 골격 형태를 취하고 있음을 밝혔다. 이들 아부위는 L1, L2 및 L3 또는 H1, H2 및 H3으로서 명명되었고 여기서, "L" 및 "H"는 각각 경쇄 및 중쇄 영역을 지칭한다. 이들 영역은 초티아 CDR로서 언급될 수 있고 이는 캐뻛 CDR과 중복되는 경계선을 갖는다. 캐뻛 CDR과 중복하는 CDR을 한정하는 또 다른 경계선은 문헌[Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995)) and MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45 (1996))]에 기재되어 있다. 또 다른 CDR 경계선 한정선 상기 시스템중 하나를 엄격하게 따르지는 않지만, 특정 잔기 또는 잔기

그룹 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 영향주지 않는다는 예측 또는 실험적 발견의 측면에서 이들이 단축되거나 연장될 수 있다 하더라도 캐뱃 CDR과 중복된다. 본원에 사용된 방법은 당해 시스템중 어느 하나에 따라 정의된 CDR을 사용할 수 있지만 바람직한 양태는 캐뱃 또는 초티아 한정된 CDR을 사용하는 것이다.

[0287] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "골격" 또는 "골격 서열"은 CDR을 제외한 가변 영역의 나머지 서열을 언급한다. CDR 서열의 정확한 정의는 상이한 시스템에 의해 결정될 수 있기 때문에, 골격 서열의 의미는 이에 따라 상이하게 해석된다. 6개의 CDR (경쇄의 CDR-L1, -L2, 및 -L3 및 중쇄의 CDR-H1, -H2, 및 -H3)은 또한 경쇄 또는 중쇄상의 골격 영역을 각 쇄상에 4개의 서브-영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 나누고 여기서, CDR1은 FR1과 FR2 사이에 위치되고, CDR2는 FR2와 FR3 사이에 위치되고 CDR3은 FR3과 FR4 사이에 위치된다. FR1, FR2, FR3 또는 FR4로서 특정 서브-영역으로 특정화하는 것 없이 다르게 언급된 골격 영역은 단일의 천연 면역글로불린 쇄의 가변 영역내에 조합 FR을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은 FR은 4개의 서브-영역중 하나를 나타내고 FR들은 골격 영역을 구성하는 4개의 서브-영역중 2개 이상을 나타낸다.

[0288] 본원에 사용된 바와 같은, "배선 항체 유전자" 또는 "유전자 단편"은 특정 면역글로불린의 발현을 위해 유전학적 재배열 및 돌연변이를 유발하는 성숙 과정을 거치지 않는 비-립프성 세포에 의해 암호화된 면역글로불린 서열을 언급한다[Shapiro et al., Crit. Rev. Immunol. 22(3): 183-200 (2002); Marchalonis et al., Adv Exp Med Biol. 484:13-30 (2001)]. 본 발명의 다양한 양태에 의해 제공되는 잇점중 하나는 배선 항체 유전자가 성숙 항체 유전자 보다 중에서 개체에 특징적인 필수 아미노산 서열을 보존할 가능성이 높음에 따라 당해 종에서 치료학적으로 사용되는 경우 외래 공급원으로서 인지될 가능성이 낮다는 사실에 기인한다.

[0289] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중화"는 결합 단백질이 사이토킨에 특이적으로 결합하는 경우 사이토킨의 생물학적 활성을 중화시킴을 언급한다. 하나의 양태에서, 중화 결합 단백질은 사이토킨에 결합하여 약 20% 이상, 40% 이상, 60% 이상, 80% 이상 또는 85% 이상으로 사이토킨의 생물학적 활성을 감소시킨다.

[0290] 용어 "활성"은 2개 이상의 항원에 대한 DVD-Ig의 결합 특이성/친화성과 같은 활성을 포함한다.

[0291] "에피토프"란 용어는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적 결합이 가능한 임의의 폴리펩타이드 결정인자를 포함한다. 특정 양태에서, 에피토프 결정인자에는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설포닐과 같은 분자의 화학적 활성 표면기가 포함되고, 특정 양태에서는 특이적인 입체 구조 특징, 및/또는 특이적 하전 특징을 갖는 것일 수 있다. 에피토프는 항체에 의해 결합되는 항원의 일 영역이다. 특정 양태에서, 항체는 단백질 및/또는 거대분자의 배합 혼합물에서 자신의 표적 항원을 우선적으로 인식할 때 항원에 특이적으로 결합한다고 한다. 항체가 교차 경쟁(하나가 다른 하나의 결합 또는 조절 효과를 방해한다)하는 경우 항체는 "동일한 에피토프에 결합한다"라고 일컫는다. 추가로 에피토프의 구조적인 정의(중첩, 유사, 동일)는 유용하지만 기능적 정의는 흔히 이들이 구조적(결합) 및 기능적(조절, 경쟁) 파라미터를 포괄하기 때문에 보다 관련된다.

[0292] 본 명세서에 사용된 "표면 플라스몬 공명"이란 용어는 예를 들어, BIAcore® 시스템(BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ) 등을 이용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경을 검출하여 생체특이적 상호작용을 실시간 분석할 수 있는 광학 현상을 의미한다. 이에 대한 상세한 설명은 문헌[Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51: 19-26; Jonsson, U., et al. (1991) Biotechniques 11: 620-627; Johnsson, B., et al.(1995) J. Mol. Recognit. 8: 125-131; 및 Johnson, B., et al. (1991) Anal. Biochem. 198: 268-277]에 기술되어 있다.

[0293] 본 명세서에 사용된 " K_{on} "이란 용어는 당업계에 공지된 바와 같이 항체/항원 복합체를 형성하기 위한 항원에 대한 결합 단백질(예를 들어, 항체)의 결합을 나타내는 온 레이트 상수(on rate constant)를 의미하는 것으로 간주한다. " K_{on} "은 또한 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이 용어 "결합 속도 상수" 또는 " k_a "로 공지되어 있다. 표적 항원에 대한 항체의 결합을 또는 항체와 항원간의 복합체 형성율을 지적하는 당해 값은 하기의 식으로 나타낸다:

[0294] 항체("Ab") + 항원 ("Ag")→Ab-Ag.

[0295] 본원에 사용된 바와 같은 용어 " K_{off} "는 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 예를 들어, 항체/항원 복합체로부터 결합 단백질(예를 들어, 항체)의 해리에 대한 오프 레이트 상수 또는 "해리 속도 상수"를 의미하는 것으로 간주한다. 당해 값은 하기의 식에 나타난 바와 같이 시간 경과에 따라 Ab-Ag 복합체가 유리된 항체 및 항원으로 분리되거나 표적 항원으로부터의 항체의 해리율을 지적한다:

- [0296] $Ab + Ag \leftarrow Ab-Ag$.
- [0297] 본원에 사용된 용어 " K_D "는 "평형 해리 상수"를 언급하고 평형에서의 적정 측정 또는 해리 속도 상수(K_{off})를 결합 속도 상수(K_{on})로 나누어 수득된 값을 언급하는 것으로 간주한다. 결합 속도 상수, 해리 속도 상수 및 평형 해리 속도 상수는 항원에 대한 항체의 결합 친화성을 나타내는데 사용된다. 결합을 및 해리 속도 상수를 결정하기 위한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 형광계 기술의 사용은 평형상태에서 생리학적 완충액중의 샘플을 조사하기 위해 높은 민감성 및 능력을 제공한다. 다른 실험 방법 및 장비, 예를 들어, BIAcore® (생분자 상호작용 분석) 분석을 사용할 수 있다((예를 들어, 제조원(BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden)으로부터 구입가능한 장비). 추가로, KinExA® (동력한 배척 분석) 분석(제조원: Sapidyne Instruments (Boise, Idaho))을 또한 사용할 수 있다.
- [0298] "표지" 및 "검출가능한 표지"는 특이적 결합 파트너, 예를 들어, 항체 또는 분석물에 부착된 잔기를 의미하고 예를 들어, 당해 잔기는 항체 및 분석물과 같은 특이적 결합 쌍의 구성원간의 반응을 검출가능하게 하고 당해 표지된 특이적 결합 파트너, 예를 들어, 항체 또는 분석물은 "검출가능하게 표지된"것으로서 언급된다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 당해 용어 "표지된 결합 단백질"은 결합 단백질의 동정을 위해 제공된 표지가 혼입된 단백질을 언급한다. 하나의 양태에서, 당해 표지는 가시적 또는 장치적 수단, 예를 들어, 방사선표지된 아미노산 및 마크된 아비딘(예를 들어, 광학적 또는 비색 측정 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 비오티닐 잔기의 폴리펩타이드로의 부착에 의해 검출가능한 시그널을 생성할 수 있는 검출가능한 마커이다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 방사선동위원소 또는 방사선택종(예, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho 또는 ^{153}Sm), 크로마젠, 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란타니드 포스포르스), 효소 표지(예, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스포타제); 화학발광 마커; 비오티닐 기; 2차 리포터(예컨대, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인지되는 소정의 폴리펩타이드 에피토프; 및 자성 제제, 예컨대 가돌리늄 킬레이트. 면역분석을 위해 통상적으로 사용되는 표지의 대표적 예는 빛을 생성시키는 잔기, 예를 들어, 아크리디늄 화합물, 및 형광을 생성하는 잔기, 예를 들어, 플루오레세인을 포함한다. 다른 표지는 본원에 기재되어 있다. 이와 관련하여 잔기 자체는 검출가능하게 표지될 수는 없지만 또 다른 잔기와 반응시 검출가능하게 될 수 있다. "검출가능하게 표지된"의 사용은 후자 유형의 검출가능한 표지를 포괄하는 것으로 간주된다.
- [0299] "접합체"란 용어는 제2 화학 잔기, 예컨대 치료제 또는 세포독성제에 화학적으로 결합된 결합 단백질을 의미한다. 본 명세서에 사용된 "제제"라는 용어는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자 또는 생물학적 물질로부터 제조된 추출물을 의미한다. 하나의 양태에서, 치료제 또는 세포독성제는 백일해 독소, 탁술, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티디움 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미토크산트론, 미트라마이신, 액티노마이신 D, 1-테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤 및 퓨로마이신 및 이의 유사체 또는 동족체가 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 면역분석에 사용되는 경우, 접합체 항체는 검출 항체로서 사용되는 검출가능하게 표지된 항체일 수 있다.
- [0300] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "결정" 또는 "결정화된"은 결정 형태로 존재하는 결합 단백질(예: 항체) 또는 이의 항원 결합부를 의미한다. 결정은 고체 상태의 물질의 일 형태로서, 무정형 고체 상태 또는 액정 상태와 같은 다른 형태와 상이하다. 결정은 원자, 이온, 분자(예, 항체와 같은 단백질) 또는 분자 어셈블리(예, 항원/항체 복합체)의 규칙적이고 반복적인 입체 배열로 구성된다. 이러한 입체 배열은 당업계에 공지된 특이적인 수학적 관계에 따라 배열된다. 결정 중에서 반복되는 기본 유니트 또는 빌딩 블록은 비대칭 유니트라 한다. 배열내 비대칭 유니트의 반복은 분명한 소정의 결정학적 대칭과 일치하게 하여 결정의 "유니트 셀"을 제공한다. 모든 3차원에서 규칙적 해독에 의한 유니트 셀의 반복은 결정을 제공한다[Giege, R. and Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ea., pp. 20 1-16, Oxford University Press, New York, New York (1999)].
- [0301] "폴리뉴클레오타이드"란 용어는 2개 이상의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 의미하는 것으로서, 리보뉴클레오타이드이거나 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 어느 한 뉴클레오타이드의 변형된 형태를 의미한다. 이 용어에는 일본쇄 및 이본쇄 표준 형태의 DNA가 포함된다.

- [0302] 본 명세서에 사용된 "분리된 폴리뉴클레오타이드"란 용어는 폴리뉴클레오타이드(예컨대, 게놈, cDNA 또는 합성 기원 또는 이의 일부 조합)를 의미하는데, 그 기원에 따라서, "분리된 폴리뉴클레오타이드"는 자연에서 발견되는 "분리된 폴리뉴클레오타이드"의 폴리뉴클레오타이드 전부 또는 일부와 관련되어 있지 않거나, 자연에서는 결합되지 않았던 폴리뉴클레오타이드에 작동적으로 결합되거나; 또는 더 큰 서열의 일부로서 자연에서 발생되지 않는 폴리뉴클레오타이드이다.
- [0303] "벡터"라는 용어는 결합된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 의미하는 것으로 간주한다. 벡터의 한가지 형태는 추가 DNA 분절이 결합될 수 있는 원형의 이분쇄 DNA 루프를 의미하는 "플라스미드"이다. 다른 형태의 벡터는 추가 DNA 분절이 바이러스 게놈에 결합될 수 있는 바이러스 벡터이다. 특정 벡터는 도입된 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다(예컨대, 세균 복제 기원을 보유한 세균 벡터 및 에피솜성 포유동물 벡터). 다른 벡터(예컨대, 비에피솜성 포유동물 벡터)는 숙주 세포에 도입 시 숙주 세포의 게놈으로 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈에 따라 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 작동적으로 결합된 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히 "발현 벡터")라 한다. 일반적으로 재조합 DNA법에 유용한 발현 벡터는 흔히 플라스미드 형태이다. 본 명세서에 "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 벡터의 가장 일반적으로 사용되는 형태이기 때문에 대체되어 사용될 수 있다. 하지만, 본 발명은 등가 기능을 하는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결합 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 관련 바이러스)와 같은 다른 형태의 발현 벡터도 포함한다.
- [0304] "작동적으로 결합된"이란 용어는 기술된 성분이 의도한 방식으로 기능할 수 있는 관계에 있는 병치 상태를 의미한다. 암호 서열에 "작동적으로 결합된" 조절 서열은 암호 서열의 발현이 조절 서열에 적합한 조건 하에서 수행되도록 결합된다. "작동적으로 결합된" 서열에는 당해 유전자에 근접한 발현 조절 서열번호 및 당해 유전자를 조절하기 위하여 트랜스로 작용하거나 일정 거리에 있는 발현 조절 서열이 포함된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "발현 조절 서열"이란 용어는 이들이 결합된 암호 서열의 발현과 프로세싱을 수행하는데 필요한 폴리뉴클레오타이드 서열을 의미한다. 발현 조절 서열에는 적당한 전사 개시, 종결, 프로모터 및 인핸서 서열; 접목 및 폴리아데닐화 시그널과 같은 효과적인 RNA 프로세싱 시그널; 세포질 mRNA를 안정화시키는 서열; 해독 효율을 증강시키는 서열(즉, 코작 컨센서스 서열); 단백질 안정성을 증강시키는 서열; 필요한 경우 단백질 분비를 증강시키는 서열번호 등이 포함된다. 이러한 조절 서열의 성질은 숙주 유기체에 따라 다르며, 원핵생물인 경우, 이러한 조절 서열에는 일반적으로 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 전사 종결 서열이 있고; 진핵생물인 경우, 이러한 조절 서열에는 프로모터 및 전사 종결 서열이 있다. "조절 서열"이란 용어는 그 존재가 발현 및 프로세싱에 필수적인 성분을 포함하는 것으로 간주하고, 리더 서열번호 및 융합 파트너 서열과 같이 그 존재가 유리한 추가 성분을 포함할 수도 있다.
- [0305] "형질전환"은 외인성 DNA가 숙주 세포로 유입되는 임의의 공정을 의미한다. 형질전환은 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하여 자연 또는 인공 조건 하에서 실시될 수 있다. 형질전환은 이중 핵산 서열을 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포로 삽입하기 위한 임의의 공지된 방법에 따라 달라질 수 있다. 이러한 방법은 형질전환되는 숙주 세포에 따라 선택되는데, 그 예로는 바이러스 감염, 전기천공, 리포펙션 및 입자 충격이 있으나, 이에 국한되지는 않는다. 이러한 "형질감염된" 세포는 삽입된 DNA가 자율 복제성 플라스미드로서 또는 숙주 염색체의 일부로서 복제할 수 있는 안정적으로 형질감염된 세포를 포함한다. 또한, 이들 세포는 삽입된 DNA 또는 RNA를 한정된 시간 동안 일시적으로 발현하는 세포도 포함한다.
- [0306] "재조합 숙주 세포"(또는 간단히 "숙주 세포")란 용어는 외인성 DNA가 도입된 세포를 의미하는 것으로 간주한다. 이러한 용어는 특정 피검체 세포뿐만 아니라 이 세포의 자손도 의미하도록 의도되는 것이 이해되어야 한다. 후속 세대에는 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 특정 변형이 일어날 수 있기 때문에, 상기 자손은 사실상 모세포와 동일하지 않지만 본 명세서에 사용된 "숙주 세포"란 용어의 범위에는 포함되는 것으로 간주한다. 하나의 양태에서, 숙주 세포는 임의의 생물계에서 선택되는 원핵생물 및 진핵생물 세포를 포함하는 것이 바람직하다. 또 다른 양태에서, 진핵생물 세포에는 원핵생물, 진균, 식물 및 동물 세포가 포함된다. 또 다른 양태에서, 숙주 세포는 원핵생물 세포주 이.콜라이; 포유동물 세포주 CHO, HEK 293, COS, NSO, SP2 및 PER.C6; 곤충 세포주 Sf9; 및 진균 세포 사카로마이세스 세레비지에를 포함하며, 이에 국한되지는 않는다.
- [0307] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 조직 배양과 형질전환(예, 전기천공, 리포펙션)에는 표준 기술을 사용할 수 있다. 효소 반응과 정제 기술은 제조업자의 지침에 따라 수행하거나 당업계에서 일반적으로 수행하는 바와 같이 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 수행할 수 있다. 상기 기술 및 절차들은 당업계에 공지된 통상의 방법에 따라 또는 본 명세서에서 인용되고 논의된 각종 일반 문헌 및 특정 문헌들에 기술된 바와 같이 일반적으로 수행할 수 있다. 임의의 목적을 위해 본원에 참조로서 인용된 문헌[Sambrook et al. Molecular Cloning: A

Laboratory Manual(2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.(1989)]을 참조한다.

- [0308] 당업계에 공지된 바와 같은 "유전자전이 유기체"란 전이유전자를 포함하는 세포를 가진 유기체를 의미하는 것으로서, 유기체(또는 이 유기체의 선조)에 도입된 전이유전자는 유기체에서 자연 발현되지 않는 폴리펩타이드를 발현한다. "전이유전자"는 유전자전이 유기체가 발생하는 세포의 계통으로 안정적이고 작동적으로 통합되어, 유전자전이 유기체의 하나 이상의 세포 형태 또는 조직에서 암호화된 유전자 산물의 발현을 유도하는 DNA 작제물이다.
- [0309] "조절하다" 및 "조정하다"란 용어는 당해 분자의 활성(예, 사이토킨의 생물학적 활성)에 있어서 변화 또는 변경을 의미한다. 조절은 당해 분자의 특정 활성 또는 기능의 정도(magnitude)에 있어서의 증가 또는 감소일 수 있다. 분자 활성 및 기능의 예에는 결합 특징, 효소 활성, 세포 수용체 활성화 및 시그널 전달 등이 있으나, 이에 국한되지는 않는다.
- [0310] 이와 마찬가지로, "조절인자"란 용어는 당해 분자의 활성 또는 기능(예, 사이토킨의 생물학적 활성)을 변화 또는 변경시킬 수 있는 화합물이다. 예를 들어, 조절인자는 이 조절인자의 부재 시 관찰되는 활성 또는 기능의 정도에 비교했을 때 분자의 특정 활성 또는 기능의 정도에 있어서의 증가 또는 감소를 유발할 수 있다. 특정 양태에서, 조절인자는 분자의 하나 이상의 활성 또는 기능의 정도를 감소시키는 억제제이다. 억제제의 예에는 단백질, 펩타이드, 항체, 펩티마이드(peptibody), 탄수화물 또는 유기 소분자가 있으나, 이에 국한되지 않는다. 펩티마이드는 WO 01/83525 등에 기술되어 있다.
- [0311] "효능제(agonist)"란 용어는 목적하는 분자와 접촉했을 때 효능제의 부재 시 관찰되는 활성 또는 기능의 정도와 비교했을 때 당해 분자의 특정 활성 또는 기능의 정도에 있어서의 증가를 유발하는 조절인자를 의미한다. 목적하는 특정 효능제에는 항원에 결합하는 폴리펩타이드, 핵산, 탄수화물 또는 임의의 다른 분자가 포함될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0312] "길항제" 또는 "억제제"란 용어는 목적하는 분자와 접촉했을 때, 길항제의 부재 시 관찰되는 활성이나 기능의 정도와 비교했을 때 당해 분자의 특정 활성이나 기능의 정도에 있어서의 감소를 유발하는 조절인자를 의미한다. 목적하는 특정 길항제에는 항원의 생물학적 또는 면역학적 활성을 차단 또는 조절하는 물질이 포함된다. 항원의 길항제 및 억제제에는 항원에 결합하는 단백질, 핵산, 탄수화물 또는 임의의 다른 분자가 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.
- [0313] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량"은 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 경감시키거나 완화시키거나 장애의 진행을 차단하거나, 장애를 퇴화시키거나, 재발, 발병, 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 개시 또는 진행을 차단하거나, 장애를 검출하거나 또 다른 치료의 예방학적 또는 치료학적 효과(들)(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 제제)를 증진시키거나 개선시키는데 충분한 치료량을 언급한다.
- [0314] "환자" 및 "피검체"는 본원에서 영양류(예를 들어, 사람, 원숭이 및 침팬치), 비-영양류(예를 들어, 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니아 피그, 고양이, 개, 랫트, 마우스, 고래)를 포함하는 포유동물, 새(예를 들어, 오리 또는 거위) 및 상어와 같은 동물을 언급하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 바람직하게, 환자 또는 피검체는 질환, 장애 또는 병태에 대해 치료되거나 진단되는 사람, 질환, 장애 또는 병태 위험에 처한 사람, 질환, 장애 또는 병태를 갖는 사람 및/또는 질환, 장애 또는 병태를 위해 치료되는 사람과 같은 사람이다.
- [0315] 본 명세서에 사용된 "시료"란 용어는 가장 광범위한 의미로 사용되고 있다. 본 명세서에 사용된 "생물학적 시료"는 생물체 또는 이전 생물체에서 유래하는 임의의 양의 물질을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 생물체에는 사람, 마우스, 랫트, 원숭이, 개, 토끼 및 다른 동물이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 상기 물질에는 혈액(예를 들어, 전혈), 혈장, 혈청, 뇨, 양막액, 윤활액, 내피 세포, 백혈구, 단핵구, 기타 세포, 기관, 조직, 골수, 림프절 및 비장이 있으나, 이에 국한되지 않는다.
- [0316] "성분", "성분들" 및 "하나 이상의 성분"은 일반적으로, 본원에 기재된 방법 및 당업계에 공지된 기타 방법에 따라, 시험 시료(예를 들어, 환자 뇨, 혈청 또는 혈장 시료)의 분석을 위해 키트에 포함될 수 있는 포획 항체, 검출 또는 접합체 항체, 대조군, 계측기, 일련의 계측기, 민감성 패널, 컨테이너, 완충액, 희석제, 염, 효소, 효소에 대한 조인자, 검출 시약, 전처리 시약/용액, 기질(예를 들어, 용액으로서) 및 종료 용액 등을 언급한다. 따라서, 본원에서, "하나 이상의 성분", "성분" 및 "성분들"은 예를 들어, 항-분석물(예를 들어, 항-폴리펩타이드) 항체에 결합함에 의해 고정 지지체상에 임의로 고정화된 폴리펩타이드와 같은 분석물을 포함하는 조성물과

같은 상기된 바와 같은 폴리펩타이드 또는 다른 분석물을 포함할 수 있다. 몇몇 성분들은 용액중에 있을 수 있거나 분석용으로 재구성하기위해 동결건조될 수 있다.

[0317] "대조군"은 분석물을 함유하지 않는 것으로 공지된 조성물("음성 대조군") 또는 분석물을 함유한 것으로 공지된 조성물("양성 대조군")을 언급한다. 양성 대조군은 공지된 농도의 분석물을 포함할 수 있다. "대조군", "양성 대조군" 및 "계측기"는 공지된 농도의 분석물을 포함하는 조성물을 언급하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. "양성 대조군"은 분석 수행능 특성을 설정하기 위해 사용될 수 있고 시약(예를 들어, 분석물)의 위상에 대해 유용한 지시기이다.

[0318] "예비결정된 컷오프" 및 "예비결정된 수준"은 일반적으로 예비결정된 컷오프/수준(여기서, 예비결정된 컷오프/수준은 이미 다양한 임상 파라미터(예를 들어, 질환의 중증도, 진행성/비진행성/개선 등)와 연계되어 있거나 연관되어 있다)에 대해서 분석 결과를 비교함에 의해 진단/예후/치료학적 효능을 평가하기 위해 사용되는 분석 컷오프값을 언급한다. 본 발명은 예시적인 예비 결정된 수준을 제공할 수 있고, 컷오프 값이 면역분석(예를 들어, 사용된 항체 등)의 성질에 따라 다양할 수 있음은 널리 공지되어 있다. 추가로 본원에 기재된 바를 토대로 당해 다른 분석을 위한 면역분석-특이적 컷오프 값을 수득하기 위해, 다른 면역분석에 대해서 본원에 기재된 내용을 채택한다는 것은 당업자의 기술 범위내에 있다. 예비결정된 컷오프/수준의 정확한 값은 분석간에 다양할 수 있는 반면, 본원에 기재된 바와 같은 관련성(존재하는 경우)이 일반적으로 적용가능해야만 한다.

[0319] 본원에 기재된 바와 같은 진단 분석에 사용된 바와 같은 "전처리 시약" 예를 들어, 용해, 침전 및/또는 가용화 시약은 임의의 용해시키는 시약 및/또는 시험 시료에 존재하는 임의의 분석물을 가용화시키는 시약이다. 전처리는 본원에서 추가로 기재한 바와 같이 모든 시료에 대해 필수적인 것은 아니다. 무엇보다, 분석물(예를 들어, 목적하는 폴리펩타이드)을 가용화시켜 시료내 존재하는 임의의 내인성 결합 단백질로부터 분석물을 방출시키는 것이 필수적이다. 전처리 시약은 동종성(분리 단계를 요구하지 않음) 또는 이종성(분리 단계를 요구함)일 수 있다. 이종성 전처리 시약을 사용하여, 다음 단계의 분석으로 진행하기 전에 시험 시료로부터 침전된 분석물 결합 단백질을 제거한다.

[0320] 상기된 면역분석 및 키트에 대한 내용중에 "품질 대조군 시약"은 계측기, 대조군 및 민감성 패널을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "계측기" 또는 "표준물"은 전형적으로 항체 또는 분석물과 같은 분석물의 농도 외삽용 계측(표준) 곡선을 작성하기 위해 사용된다(예를 들어, 하나 이상, 예를 들어, 다수). 또한, 예비결정된 양성/음성 컷오프 근처에 있는 단일 계측기가 사용될 수 있다. 다중 계측기(즉, 하나 이상의 계측기 또는 다양한 양의 계측기(들))가 "민감성 패널"을 포함하도록 연계하여 사용될 수 있다.

[0321] "위험"은 현재 또는 향후 몇몇 시점에서 발생하는 특정 사건의 가능성 또는 가망성을 언급한다. "위험도 층별화(Risk stratification)"는 담당의가 환자를 저, 중, 고 또는 최고 위험의 특정 질환, 장애 또는 병태의 발병으로 분류할 수 있게 해주는 일련의 공지된 임상적 위험 인자를 언급한다.

[0322] 특이적 결합쌍(예를 들어, 항원(또는 이의 단편) 및 항체(또는 이의 항원적으로 반응성인 단편))의 구성원간의 상호작용에서 "특이적" 및 "특이성"은 상호작용의 선택적 반응성을 언급한다. 용어 "특이적으로 결합하는" 및 이의 유사 용어는 항체(또는 이의 항원적 반응성 단편)이 분석물(또는 이의 단편)에 특이적으로 결합하지만 다른 실체에는 특이적으로 결합하지 않는 능력을 언급한다.

[0323] "특이적 결합 파트너"는 특이적 결합쌍의 구성원이다. 특이적 결합쌍은 화학적 또는 물리적 수단을 통해 서로 특이적으로 결합하는 2개의 상이한 분자를 포함한다. 따라서, 통상의 면역분석의 항원 및 항체 특이적 결합쌍에 추가로, 다른 특이적 결합쌍은 비오틴 및 아비딘(또는 스트렙타비딘), 탄수화물 및 렉틴, 상보적 뉴클레오타이드 서열, 효능인자 및 수용체 분자, 조인자 및 효소, 효소 억제제 및 효소 등을 포함할 수 있다. 추가로, 특이적 결합 쌍은 본래의 특이적 결합 구성원의 유사체, 예를 들어, 분석물-유사체인 구성원을 포함할 수 있다. 면역반응성 특이적 결합 구성원은 분리되거나 재조합적으로 제조되거나 상관없이 항원, 항원 단편 및 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 포함하는 항체 및 이의 복합체, 단편 및 변이체(변이체의 단편을 포함)를 포함한다.

[0324] 본원에 사용된 바와 같은 "변이체"는 아미노산의 부가(예를 들어, 삽입), 결실 또는 보존적 치환에 의해 아미노산 서열에 있어서 소정의 폴리펩타이드(예를 들어, IL-18, BNP, NGAL 또는 HIV 폴리펩타이드 또는 항-폴리펩타이드 항체)와는 상이하지만 소정의 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 보유하는(예를 들어, 변이체 IL-18은 IL-18에 결합하는 것에 대해 항-IL-18 항체와 경쟁할 수 있다) 폴리펩타이드를 의미한다. 아미노산의 보존성 치환, 즉, 유사한 성질(예를 들어, 소수성 및 하전 정도 및 하전 영역의 분포)을 갖는 상이한 아미노산으로의 대체는 전형적으로 최소의 변화를 포함하는 것으로서 인지된다. 이들 최소의 변화는 부분적으로 당업계(문헌참조: Kyte

et al., J. Mol. Biol. 157:105-132(1982))에서 이해되는 바와 같이 아미노산의 하이드로패틱 지수(hydrophobic index)를 고려하여 동정될 수 있다. 아미노산의 하이드로패틱 지수는 소수성 및 하전 고려를 기준으로 한다. 유사한 하이드로패틱 지수의 아미노산이 치환되어 여전히 단백질 기능을 보유할 수 있다는 것은 당업계에 공지되어 있다. 하나의 측면에서, ± 2 의 하이드로패틱 지수를 갖는 아미노산이 치환된다. 또한 아민산의 친수성은 생물학적 기능을 보유하는 단백질을 유도하는 치환을 밝히기 위해 사용될 수 있다. 펩타이드와 관련하여 아미노산의 친수성을 고려하여 펩타이드의 최대 국소 평균 친수성을 계산할 수 있고 이는 항원성 및 면역원성과 연관된 것으로 보고된 유용한 측정치이다(문헌참조: 미국 특허 제4,554,101호, 이 문헌은 본원에 참조로서 인용된다). 유사한 친수성값을 갖는 아미노산의 치환은 생물학적 활성, 예를 들어, 당업계에서 이해되는 바와 같은 면역원성을 보유하는 펩타이드를 유도할 수 있다. 하나의 측면에서, 치환은 서로 ± 2 이내의 친수성값을 갖는 아미노산으로 수행된다. 아미노산의 소수성 지수 및 친수성 값 둘다는 아미노산의 특정 측쇄에 의해 영향받는다. 당해 관찰과 일관되게 생물학적 기능과 양립할 수 있는 아미노산 치환은 소수성, 친수성, 하전, 크기 및 다른 성질에 의해 나타나는 바와 같이 아미노산 및 특히 아미노산의 측쇄의 상대적 유사성에 의존하는 것으로 이해된다. "변이체"는 또한 단백질 용해, 인산화, 또는 기타 해독후 변형과 같은 차등적으로 가공되었으나 이의 생물학적 활성 또는 항원 반응성, 예를 들어, IL-18에 결합하는 능력을 보유하는 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 기재하는 사용될 수 있다. 본원에서 "변이체"의 사용은 본원에서 달리 언급되지 않는 경우 변이체의 단편을 포괄하는 것으로 의도된다.

I. DVD 결합 단백질의 제조

본 발명은 하나 이상의 표적과 결합할 수 있는 이원 가변 도메인 결합 단백질 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 결합 단백질은 VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n[여기서, VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, C는 불변 도메인이고, X1은 아미노산 또는 폴리펩타이드이고, X2는 Fc 영역이고 n은 0 또는 1이다]를 포함하는 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 본 발명의 결합 단백질은 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명은 발현 벡터, 숙주 세포 및 결합 단백질을 제조하는 방법을 제공한다.

A. 모 모노클로날 항체의 제조

DVD 결합 단백질의 가변 도메인은 목적하는 항원에 결합할 수 있는 폴리클로날 및 모노클로날 항체를 포함하는, 모 항체로부터 수득될 수 있다. 이들 항체는 천연에 존재할 수 있거나 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다.

MAb는 하이브리도마, 재조합 및 파아지 디스플레이 기술 또는 이의 조합을 포함하는 당업계에 공지된 광범위한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, mAb는 당업계에 공지된 기술을 포함하여 예를 들어, 문헌[Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981), 상기 참조문헌은 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다]에 교시된 하이브리도마 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체에 제한되지 않는다. 용어 "모노클로날 항체"는 임의의 진행, 원핵 또는 파아지 클론을 포함하여 단일 클론으로부터 유래되지만 이를 생성시키는 방법에 의해 유래되지 않는 항체를 언급한다. 하이브리도마는 하기 실시예 1에서 논의되는 바와 같이 선별하고 클로닝하고 추가로 강한 하이브리도마 성장, 고 항체 생산 및 목적하는 항체 특성을 포함하여 목적하는 특성에 대해 스크리닝한다. 하이브리도마는 동일유전자계 동물, 면역계가 결합된 동물, 예를 들어, 누드 마우스와 같은 생체내에서 또는 시험관내 세포 배양에서 배양하고 증식시킬 수 있다. 하이브리도마를 선별하고 클로닝하고 증식시키는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 특정 양태에서, 하이브리도마는 상기 논의된 바와 같이 마우스 하이브리도마이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 하이브리도마는 랫트, 양, 돼지, 염소, 소 또는 말과 같은 비사람, 비마우스 종에서 제조된다. 또 다른 양태에서, 하이브리도마는 사람 하이브리도마이고 이때 사람 비-분비 골수종이 특히 항원과 결합할 수 있는 항체를 발현하는 사람 세포와 융합된다.

재조합 mAb는 문헌[U.S. Patent No. 5,627,052, PCT Publication WO 92/02551 and Babcock, J.S. et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-7848]에 기재된 바와 같이 선택된 림프구 항체 방법(SLAM)과 같이 당업계에 언급된 과정을 사용하여 단일의 분리된 림프구로부터 생성된다. 본 방법에서, 목적하는 항체를 분비하는 단일 세포, 예를 들어, 면역화된 동물로부터 유래된 림프구는 동정되고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA를 역전사효소 PCR에 의해 세포로부터 수득하고 이어서 이들 가변 영역을 적절한 면역글로불린 불변 영역(예를 들어, 사람 불변 영역)과 관련하여 COS 또는 CHO 세포와 같은 포유동물 숙주 세포에서 발현시킬 수 있다. 생체내 선별된 림프구로부터 유래된 증폭된 면역글로불린 서열로 형질감염된 숙주 세포를 이어서 추가 분석하고 예를 들어, 형질감염된 세포를 선별하여 목적하는 항원에 대한 항체를 발현하는 세포를 분리함에 의해 선별할 수 있

다. 증폭된 면역글로불린 서열은 추가로 예를 들어, 문헌[PCT Publication WO 97/29131 and PCT Publication WO 00/56772]에 기재된 바와 같은 시험관내 친화성 성숙화 방법에 의해 추가로 조작할 수 있다.

[0331] 모노클로날 항체는 또한 사람 면역글로불린 좌의 일부 또는 전부를 포함하는 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시켜 제조된다. 하나의 양태에서, 비-사람 동물은 사람 면역글로불린 좌의 대형 단편을 포함하고 마우스 항체 생산이 결핍된 유전자 조작된 마우스 균주인 XENOMOUSE 유전자 전이 마우스이다. 문헌[Green et al. *Nature Genetics* 7: 13-21 (1994) 및 미국 특허 5,916,771, 5,939,598, 5,985,615, 5,998,209, 6,075,181, 6,091,001, 6,114,598 및 6,130,364]을 참조한다. 1991년 7월 25일에 공개된 WO 91/10741, 1994년 2월 3일에 공개된 WO94/02602, 1996년 10월 31일에 공개된 WO 96/34096 및 WO 96/33735, 1998년 4월 23일에 공개된 WO98/16654, 1998년 6월 11일에 공개된 WO 98/24893, 1998년 11월 12일에 공개된 WO 98/50433, 1999년 9월 10일에 공개된 WO 99/45031, 1999년 10월 21일에 공개된 WO 99/53049, 2000년 2월 24일에 공개된 WO 00 09560 및 2000년 6월 29일에 공개된 WO 00/037504도 참조한다. XENOMOUSE 유전자 전이 마우스는 완전하게 사람 항체의 성 인계 사람 목록을 생산하고, 항원 특이적인 사람 Mab를 생성한다. XENOMOUSE 유전자 전이 마우스는 사람 중쇄 좌 및 x 경쇄 좌의 메가염기 크기의 배선 형태 YAC 단편의 도입을 통해 사람 항체 목록의 약 80%를 포함한다. 문헌[Mendez et al., *Nature Genetics* 15: 146-156 (1997), Green and Jakobovits J. *Exp. Med.* 188: 483-495(1998)]를 참조하고, 상기 문헌의 공개는 본원에 참조로서 인용된다.

[0332] 또한, 본 발명의 항체 제조에는 시험관내 방법도 사용할 수 있는데, 여기서 항체 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 결합 특이성을 갖는 항체를 동정한다. 재조합 항체 라이브러리를 선별하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예컨대 문헌[Ladner et al. 미국 특허 5,223,409; Kang et al. PCT 공개 WO 92/18619; Dower et al. PCT 공개 WO 91/17271; Winter et al. PCT 공개 WO 92/20791; Markland et al. PCT 공개 WO 92/15679; Breitling et al. PCT 공개 WO 93/01288; McCafferty et al. PCT 공개 WO 92/01047; Garrard et al. PCT 공개 WO 92/09690; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9: 1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3: 81-85 ; Huse et al. (1989) *Science* 246: 1275-1281; McCafferty et al., *Nature* (1990) 348:552-554; Griffiths et al. (1993) *EMBO J.* 12: 725-734; Hawkins et al. (1992) *J. Mol.Biol.* 226: 889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89: 3576-3580; Garrad et al.(1991) *Bio/Technology* 9: 1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19: 4133-4137; 및 Barbas et al. (1991) *PNAS* 88: 7978-7982, 미국 출원 공개 20030186374, 및 PCT 공개 WO 97/29131] 등에 설명된 방법을 포함 하고, 상기 문헌의 내용은 각각 본원에 참조로서 인용된다.

[0333] 본 발명의 모 항체는 또한 당업계에 공지된 다양한 파아지 디스플레이 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 파아 지 디스플레이 방법에서, 기능성 항체 도메인은 파아지 입자를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 갖는 파 아지 입자 표면에 나타난다. 특히, 당해 파아지는 레퍼토리 또는 조합 항체 라이브러리(예를 들어, 사람 또 는 쥐)로부터 발현된 항원-결합 도메인을 나타내는데 사용될 수 있다. 목적하는 항원과 결합하는 항원 결합 도 메인 발현 파아지는 예를 들어, 표지된 항원 또는 고정 표면 또는 비드에 결합되거나 포획된 항원을 사용하여 선별되거나 동정될 수 있다. 이들 방법에 사용되는 파아지는 전형적으로 파아지 유전자 III 또는 유전자 VIII 단백질에 재조합적으로 융합된 Fab, Fv 또는 디설파이드 안정화된 Fv 항체 도메인을 갖는 파아지로부터 발현된 fd 및 M13 결합 도메인을 포함하는 필라멘트형 파아지이다. 본 발명의 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 파아 지 디스플레이 방법의 예는 문헌[Brinkman et al., *J. Immunol. Methods* 182:41-50 (1995); Ames et al., *J. Immunol. Methods* 184:177-186 (1995); Kettleborough et al., *Eur. J. Immunol.* 24:952-958 (1994); Persic et al., *Gene* 187 9-18 (1997); Burton et al., *Advances in Immunology* 57:191-280 (1994); PCT application No. PCT/GB91/01134; PCT 공보 WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; and U.S. Pat. Nos. 5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780,225; 5,658,727; 5,733,743 and 5,969,108] 에 기재된 것들을 포함하고, 상기 문헌은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다.

[0334] 상기 문헌에 기재된 바와 같이, 파아지 선별 후, 파아지로부터 항체 암호화 영역을, 하기에 상세히 기재되는 바 와 같이 분리할 수 있고 이를 사용하여 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모 및 세균을 포함하는 임의의 목적하는 숙주에서 발현되는 사람 항체 또는 임의의 다른 목적하는 항원 결합 단편을 포함하는 전체 항체를 생 산할 수 있다. 예를 들어, Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편을 재조합으로 생산하기 위한 기술은 또한 문헌[PCT 공보 WO 92/22324; Mullinax et al., *BioTechniques* 12(6):864-869 (1992); and Sawai et al., *AJRI* 34:26-34 (1995); and Better et al., *Science* 240:1041-1043 (1988)](상기 참조 문헌들은 그 전체가 참조로서 인용됨) 에 기재된 것들과 같은 방법을 당업계에 공지된 방법을 사용하여 사용될 수 있다. 단일쇄 Fv 및 항체를 생산하

기 위해 사용될 수 있는 기술의 예는 문헌[U.S. Pat. 4,946,778 and 5,258, 498; Huston et al., Methods in Enzymology 203:46-88 (1991); Shu et al., PNAS 90:7995-7999 (1993); and Skerra et al., Science 240:1038-1040 (1988)]에 기재된 것들을 포함한다.

[0335] 파아지 디스플레이에 의한 재조합 항체 라이브러리의 스크리닝에 대한 대안으로, 대형 조합 라이브러리에 대해 당업계에 공지된 기타 방법을 적용하여 본 발명의 이원 특이성 항체를 동정할 수 있다. 한가지 유형의 또 다른 발현 시스템은 문헌[PCT Publication No. WO 98/31700 by Szostak and Roberts, and in Roberts, R.W. and Szostak, J.W. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:12297-12302]에 기재된 바와 같이 재조합 항체 라이브러리가 RNA 단백질 융합으로서 발현되는 것이다. 당해 시스템에서, 공유 융합은 mRNA 및 3' 말단에 푸로마이신, 펩티딜 수용체 항생제를 함유하는 합성 mRNA의 시험관내 해독에 의해, 암호화된 펩타이드 또는 단백질 사이에서 형성된다. 따라서, 특이적 mRNA는 암호화된 펩타이드 또는 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 일부(예를 들어, 항체 결합부 또는 이의 일부)의 이원 특이성 항원에 대한 성질을 기준으로 mRNA의 배합 혼합물(예를 들어, 조합 라이브러리)로부터 집적될 수 있다. 당해 라이브러리의 스크리닝으로부터 회수된 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 핵산 서열은 상기된 바와 같이(예를 들어, 포유동물 숙주 세포에서) 재조합 수단에 의해 발현될 수 있고 특히, 본래에 선별된 서열에 돌연변이가 도입된 mRNA-펩타이드 융합을 추가로 스크리닝함에 의해 또는 상기된 바와 같은 재조합 항체의 친화성 성숙화를 위한 기타 방법에 의해 친화성이 추가로 성숙화될 수 있다.

[0336] 또 다른 방법에서, 본 발명의 항체는 또한 당업계에 공지된 효모 디스플레이 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 효모 디스플레이 방법에서, 유전학적 방법을 사용하여 항체 도메인을 효모 세포벽에 부착시키고 이들을 효모의 표면에 나타나게 할 수 있다. 특히, 당해 효모를 사용하여 레퍼토리 또는 조합 항체 라이브러리(예를 들어, 사람 또는 쥐)로부터 발현되는 항원 결합 도메인이 나타나게 할 수 있다. 본 발명의 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 효모 디스플레이 방법의 예는 본원에 참조로서 인용된 문헌[Wittrup, et al. U.S. Patent No. 6,699,658]에 기재된 것들을 포함한다.

[0337] 상기된 항체는 추가로 변형시켜 CDR 접목 및 사람화된 모 항체를 생성시킬 수 있다. CDR-접목된 모 항체는 사람 항체 기원의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고 이때, VH 및/또는 VL의 하나 이상의 CDR 영역은 목적하는 항원과 결합할 수 있는 쥐 항체의 CDR 서열로 대체된다. 임의의 사람 항체 기원의 골격 서열은 CDR 접목을 위한 주형으로서 작용할 수 있다. 그러나, 당해 골격상로의 직쇄 대체는 흔히 항원에 대한 결합 친화성을 약간 손상시킨다. 사람 항체가 본래의 쥐 항체와 보다 동일할수록 쥐 CDR과 사람 골격의 조합이 CDR내에서 뒤틀림을 유발하여 친화성을 감소시킬 가능성이 보다 적어진다. 따라서, CDR을 제외한 쥐 가변 골격을 대체하도록 선택된 사람 가변 골격은 쥐 항체 가변 영역 골격과 65% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이 바람직할 수 있다. CDR을 제외한 사람 및 쥐 가변 영역은 70% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이 보다 바람직할 수 있다. 하나의 양태에서, CDR을 제외한 사람 및 쥐 가변 영역은 쥐 항체 가변 영역 골격과 75% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이 보다 더 바람직할 수 있다. 특정 양태에서, CDR을 제외한 사람 및 쥐 가변 영역은 쥐 항체 가변 영역 골격과 80% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이 가장 바람직할 수 있다. 또 다른 양태에서, 당해 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있고(문헌참조: EP 239,400; PCT 공보 WO 91/09967; U.S. Pat. Nos. 5,225,539; 5,530,101; and 5,585,089), 베니어링 또는 재표면화(문헌참조: EP 592,106; EP 519,596; Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991); Studnicka et al., Protein Engineering 7(6):805-814 (1994); Roguska et al., PNAS 91:969-973 (1994)), 및쇄 서플링(미국 특허 제5,565,352호) 및 항-이디오타입 항체가 있다.

[0338] 사람화된 항체는 비-사람 종 기원의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 및 사람 면역글로불린 분자 기원의 골격 영역을 갖는, 목적하는 항원에 결합하는 비-사람 종 항체 기원의 항체 분자이다. 공지된 사람 Ig 서열은 예를 들어, 본원에 전반적인 내용이 참조로서 인용되는 하기 인터넷 주소 및 문헌에 기재되어 있고, 이들은 각각 본원에 참조로서 인용된다:

[0339] www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-/query.fcgi; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.sciquest.com/; www.abcam.com/; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html; www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html; www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm; www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html; www.antibodyresource.com/; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com/; pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.-html; www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/; www.pebio.com/pa/340913/340913.html; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/; www.m.ehime-

u.acjp/.about.yasuhito-/Elisa.html; www.biodesign.com/table.asp; www.icnet.uk/asp/facs/davies/links.html; www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html; www.isac-net.org/sites_geo.html; aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP-Start.html; baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/public/INTRO.html; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; imgt.cnusc.fr:8104/; www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html; antibody.bath.ac.uk/; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html; www.unizh.ch/.about.honegger/AHOseminar/Slide01.html; www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caawg/caawg.htm; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.about.fmolina/Webpages/Pept/spottech.html; www.jerini.de/fr/products.htm; www.patents.ibm.com/ibm.html.Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983). 당해 입수된 서열을 사용하여 당업계에 공지된 바와 같이 면역원성을 감소시키거나 결합, 친화성, 결합율, 해리율, 결합도(avidity), 특이성, 반감기 또는 임의의 기타 적합한 특징을 감소시키거나 증진시키거나 변형시킬 수 있다.

[0340] 사람 골격 영역내 골격 잔기는 상응하는 CDR 공여자 항체로 대체하여 항원 결합을 변화, 바람직하게는 개선시킬 수 있다. 이들 골격 대체는 예를 들어, CDR 및 골격 잔기의 상호작용에 대해 모델링하여 항원 결합과 서열 비교에 중요한 골격 잔기를 동정하여 특정 위치에서의 특정 골격 잔기를 동정함에 의해 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 동정된다(참조: Queen et al., U.S. Pat. No. 5,585,089; Riechmann et al., Nature 332:323 (1988), 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다). 입체 면역글로불린 모델은 통상적으로 유용하고 당업자에게 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 형태 구조를 설명하고 나타내는 컴퓨터 프로그램은 유용하다. 이들 디스플레이의 조사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에 있어서 가능한 잔기의 역할에 대한 분석, 즉, 항원에 결합하는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 주는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, FR 잔기가 선별될 수 있고 컨센서스 및 입수 서열로부터 조합될 수 있어 표적 항원에 대한 증가된 친화성과 같은 목적하는 항체 특성이 달성된다. 일반적으로, CDR 잔기는 직접적으로 및 가장 실질적으로 항원 결합에 영향을 주는데 관여한다. 항체는 문헌[Jones et al., Nature 321:522 (1986); Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991); Studnicka et al., Protein Engineering 7(6):805-814 (1994); Roguska et al., PNAS 91:969-973 (1994); PCT 공보 WO 91/09967, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, EP 592,106; EP 519,596, EP 239,400, U.S. Pat. Nos. 5,565,332, 5,723,323, 5,976,862, 5,824,514, 5,817,483, 5,814,476, 5,763,192, 5,723,323, 5,766,886, 5,714,352, 6,204,023, 6,180,370, 5,693,762, 5,530,101, 5,585,089, 5,225,539; 4,816,567](상기 문헌들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용되고, 그들에 인용된 참조문헌이 포함된다)에 기재된 것들을 제한 없이 포함하는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 사람화될 수 있다.

[0341] B. 모 모노클로날 항체를 선별하기 위한 기준

[0342] 본 발명의 한 양태는 DVD-Ig 분자내 하나 이상의 목적하는 성질을 갖는 모 항체를 선별하는 것이다. 하나의 양태에서, 목적하는 성질은 하나 이상의 항체 파라미터로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 항체 파라미터는 항원 특이성, 항원에 대한 친화성, 효능, 생물학적 기능, 에피토프 인지, 안정성, 용해도, 생산 효율, 면역원성, 약동력학, 생체이용률, 조직 교차 반응성 및 유사 항원 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0343] B1. 항원에 대한 친화성

[0344] 치료학적 mAb의 목적하는 친화성은 항원의 성질 및 목적하는 치료학적 엔드포인트에 따라 다양할 수 있다. 한 양태에서, 모노클로날 항체는 당해 상호작용이 통상적으로 고친화성 상호작용 (예를 들어, <pM - <nM 범위)임으로 사이토킨-사이토킨 수용체 상호작용을 차단하는 경우 보다 높은 친화성(Kd = 0.01 - 0.50 pM)을 갖는다. 이 경우에, 이의 표적에 대한 mAb 친화성은 이의 수용체에 대한 사이토킨(리간드)의 친화성 이상이어야만 한다. 한편, 보다 적은 친화성을 갖는 mAb (> nM 범위)는 예를 들어, 시퀀스터(sequester) 및 A-β 아밀로이드의 명백한 순환 종과 결합하는, 잠재적으로 순환하는 병원성 단백질, 예를 들어, 모노클로날 항체를 제거하는데 치료학적으로 효과적일 수 있다. 다른 경우에, 부위 지시된 돌연변이 유발에 의해 기존의 고친화성 mAb의 친화성을 감소시키거나 표적에 대해 낮은 친화성을 갖는 mAb를 사용하여 잠재적인 부작용을 피할 수 있는데, 예를 들어, 고친

화성 mAb는 이의 의도된 표적 모두를 격리/중화시켜 표적화된 단백질의 기능을 완전히 고갈/제거할 수 있다. 이러한 시나리오에서, 저친화성 mAb는 질환 증상(병리학적 또는 과생성 수준)에 관여할 수 있는 표적의 일부를 격리/중화시켜 표적의 일부가 계속해서 이의 정상적인 생리학적 기능을 수행할 수 있게 한다. 따라서, 용량을 조정하고/하거나 부작용을 감소시키기 위해 Kd를 감소시킬 수 있다. 모 mAb의 친화성은 목적하는 치료학적 결과를 달성하기 위해 세포 표면 분자를 적당히 표적화하는데 역할을 수행할 수도 있다. 예를 들어, 표적이 고밀도로 암 세포상에 및 저 밀도로 정상 세포상에 발현되는 경우, 저친화성 mAb는 정상 세포 보다는 종양 세포상의 다수의 표적물에 결합하여 ADCC 또는 CDC를 통해 종양 세포를 제거할 수 있고 따라서 치료학적으로 바람직할 수 있는 효과를 가질 수 있다. 따라서, 목적하는 친화성을 갖는 mAb의 선별은 가용성 및 표면 표적 둘다를 위해 적절할 수 있다.

[0345] 리간드와의 상호작용시 수용체를 통한 시그널 전달은 수용체 리간드 상호작용의 친화성에 의존할 수 있다. 유사하게, 표면 수용체에 대한 mAb의 친화성은 세포내 시그널 전달의 성질을 결정할 수 있고 mAb는 효능제 또는 길항제 시그널을 전달할 수 있는 것으로 생각할 수 있다. mAb 매개 시그널 전달의 친화성 기반 성질은 이의 부작용 프로파일에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 치료학적 모노클로날 항체의 목적하는 친화성 및 목적하는 기능은 시험관내 및 생체내 실험에 의해 결정될 필요가 있다.

[0346] 결합 단백질(예를 들어, 항체)의 목적하는 Kd는 목적하는 치료학적 결과에 따라 실험적으로 결정될 수 있다. 하나의 양태에서, 동일한 항원에 대한 DVD-Ig의 목적하는 친화성 이상의 특정 항원에 대한 친화성(K_d)을 갖는 모 항체가 선택된다. 항원 결합 친화성 및 동력학은 바이아코어(Biacore) 또는 또 다른 유사 기술에 의해 평가된다. 하나의 양태에서, 각각의 모 항체는 최대 약 10^{-7} M; 최대 약 10^{-8} M; 최대 약 10^{-9} M; 최대 약 10^{-10} M; 최대 약 10^{-11} M; 최대 약 10^{-12} M; 및 최대 약 10^{-13} M로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원에 대한 해리 상수(K_d)를 갖는다. VD1이 수득된 제1 모 항체 및 VD2가 수득된 제2 모 항체는 각각의 항원에 대해 유사하거나 상이한 친화성(K_b)을 가질 수 있다. 각각의 모 항체는 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 적어도 약 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 적어도 약 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 및 적어도 약 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원에 대한 결합 속도 상수(K_{on})를 갖는다. VD1이 수득된 제1 모 항체 및 VD2가 수득된 제2 모 항체는 각각의 항원에 대해 유사하거나 상이한 결합 속도 상수(K_{on})를 가질 수 있다. 하나의 양태에서, 각각의 모 항체는 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 최대 약 10^{-3} s^{-1} ; 최대 약 10^{-4} s^{-1} ; 최대 약 10^{-5} s^{-1} ; 및 최대 약 10^{-6} s^{-1} 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원에 대한 해리 속도 상수(K_{off})를 갖는다. VD1이 수득된 제1 모 항체 및 VD2가 수득된 제2 모 항체는 각각의 항원에 대해 유사하거나 상이한 해리 속도 상수(K_{off})를 가질 수 있다.

[0347] B2. 효능

[0348] 모 모노클로날 항체의 목적하는 친화성/효능은 목적하는 치료학적 결과에 의존할 것이다. 예를 들어, 수용체-리간드(R-L) 상호작용에 대해 친화성(k_d)은 R-L k_d (pM 범위) 이상이다. 예를 들어, 병리학적 순환 단백질의 단순한 제거를 위해, k_d 는 예를 들어, 다양한 종의 순환 A- β 펩타이드의 제거를 위해 낮은 nM 범위일 수 있다. 추가로, k_d 는 또한 표적이 예를 들어, A β 올리고머에서 mAb 표적화 특정 형태의 에피토프인 다중 카피의 동일한 에피토프를 발현하는지에 따라 다양할 것이다.

[0349] VD1 및 VD2가 동일한 항원에 결합하지만 구분되는 에피토프를 갖는 경우, DVD-Ig는 동일한 항원에 대해 4개의 결합 부위를 함유함에 따라서 결합가(avidity) 및 DVD-Ig의 겉보기 Kd를 증가시킨다. 하나의 양태에서, DVD-Ig에서 목적하는 것 이하의 Kd를 갖는 모 항체가 선택된다. 모 mAb의 친화성 고려는 또한 DVD-Ig가 4개 이상의 동일한 항원 결합 부위(즉, 단일 mAb로부터 DVD-Ig)를 함유하는지에 의존할 수 있다. 이 경우에, 겉보기 Kd는 결합가로 인해 mAb 보다 클 것이다. 이러한 DVD-Ig는 표면 수용체를 가교결합시키거나, 중화 효능을 증가시키거나 병리학적 단백질의 제거를 증진시키는 것 등을 위해 사용될 수 있다.

[0350] 하나의 양태에서 동일한 항원에 대해 DVD-Ig의 목적하는 중화 효능 이상의 특이적 항원에 대한 중화 효능을 갖는 모 항체가 선택된다. 중화 효능은 표적 의존적 생분석에 의해 측정될 수 있고, 이때 적당한 유형의 세포는 측정가능한 시그널(즉, 증식 또는 사이토킨 생산)을 표적 자극에 응답하여 생성하고 mAb에 의한 표적 중화는 용량-의존적 방식으로 시그널을 감소시킬 수 있다.

[0351] B3. 생물학적 기능

[0352] 모노클로날 항체는 잠재적으로 여러 기능을 수행할 수 있다. 이들 기능중 몇몇은 표 1에 기재한다. 이들 기능은 시험관내 분석(예를 들어, 세포 기반 및 생화학적 분석) 및 생체내 동물 모델 둘다에 의해 평가될 수 있다.

표 1

치료 항체들의 몇몇 잠재적 적용

표적 (클래스)	작용 기전 (표적)
가용성 (사이토킨, 기타)	활성의 중화 (예: 사이토킨) 제거율 향상 (예: Aβ 올리고머) 반감기 증가 (예: GLP 1)
세포 표면 (수용체, 기타)	작용제 (예: GLP1 R; EPO R 등) 길항제 (예: 인테그린 등) 세포독성 (CD 20 등)
단백질 침전물	제거/분해 향상 (예: Aβ 플라크, 아밀로이드 침전물)

[0353]

[0354] 본원의 실시예에 기재된 구분되는 기능을 갖는 mAb(표 1)는 목적하는 치료학적 결과를 달성하기 위해 선택될 수 있다. 2개 이상의 선택된 모노클로날 항체를 이어서 DVD-Ig 포맷에 사용하여 단일 DVD-Ig 분자에 2개의 구분된 기능을 달성할 수 있다. 예를 들어, DVD-Ig는 특이적 사이토킨의 기능을 중화시키는 모 mAb를 선별하고, 병리학 적 단백질의 제거를 증진시키는 모 mAb를 선별함에 의해 제조될 수 있다. 유사하게 본 발명자는 하나의 수용체에 대해 효능제 기능을 갖는 하나의 mAb 및 다른 수용체에 대해 길항제 효능을 갖는 다른 mAb와 같은, 2개의 상이한 세포 표면 수용체를 인지하는 2개의 모 모노클로날 항체를 선별할 수 있다. 각각 구분된 기능을 갖는 이들 2개의 선택된 모노클로날 항체를 사용하여 단일 분자에서 선택된 모노클로날 항체의 2개의 구분된 기능(효능제 및 길항제)을 갖는 단일 DVD-Ig 분자를 작제할 수 있다. 유사하게, 각각의 수용체 리간드(예를 들어, EGF 및 IGF)의 결합을 각각 차단하는 세포 표면 수용체에 대한 2개의 길항작용 모노클로날 항체는 DVD-Ig 포맷에 사용될 수 있다. 역으로, 길항작용 항-수용체 mAb(예를 들어, 항-EGFR) 및 중화성 항-가용성 매개체(예를 들어, 항-IGF1/2) mAb는 DVD-Ig를 제조하기 위해 선별될 수 있다.

[0355] B4. 에피토프 인지:

[0356] 상이한 영역의 단백질은 상이한 기능을 수행할 수 있다. 예를 들어, 사이토킨의 특정 영역이 사이토킨 수용체와 상호작용하여 수용체 활성화를 유도할 수 있는 반면에 당해 단백질의 다른 영역은 사이토킨을 안정화시키기 위해 요구될 수 있다. 이 경우에 사이토킨 상에 수용체 상호작용 영역에 특이적으로 결합하여 사이토킨-수용체 상호작용을 차단하는 mAb를 선별할 수 있다. 몇몇 경우에, 예를 들어 다중 리간드에 결합하는 특정 케목킨 수용체, 단지 하나의 리간드와 상호작용하는 에피토프(케목킨 수용체 상의 영역)에 결합하는 mAb를 선별할 수 있다. 다른 경우에, 모노클로날 항체는 직접적으로 생리학적 기능의 단백질에 대해 관여하지 않는 표적상의 에피토프에 결합할 수 있지만 이들 영역으로의 mAb의 결합은 생리학적 기능을 방해하거나(입체 장애) 단백질이 기능하지 않도록(어느 리간드도 결합할 수 없도록 수용체 형태를 변화시킨 다중 리간드를 갖는 수용체에 대한 mAb) 단백질의 형태를 변화시킬 수 있다. 사이토킨의 이의 수용체로의 결합을 차단하지 않지만 시그널 전달은 차단하는 항-사이토킨 모노클로날 항체가 또한 동정되었다(예를 들어, 125-2H, 항-IL-18 mAb).

[0357] 에피토프 및 mAb 기능의 예는 수용체-리간드(R-L) 상호작용의 차단(R-상호작용 부위에 결합하는 중화성 mAb); 감소된 R-결합 또는 R-결합 부재를 유발하는 입체 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. Ab는 수용체 결합 부위와는 다른 부위에서 표적에 결합할 수 있지만 형태적 변화를 유도함에 의해 수용체 결합 및 표적의 기능을 방해하고 R에 결합하는 기능(예를 들어, Xolair)을 제거하여 시그널 전달을 차단한다(125-2H).

[0358] 하나의 양태에서, 모 Ab는 최대 효능을 위해 적당한 에피토프를 표적화할 필요가 있다. 당해 에피토프는 DVD-Ig에서 보존되어야만 한다. mAb의 결합 에피토프는 공동-결정분석, mAb 항원 복합체의 제한된 단백질용해 + 질량 분광측정 펩타이드 맵핑(Legros V. et al 2000 Protein Sci. 9:1002-10), 파아지 디스플레이된 펩타이드 라이브러리(O'Connor KH et al 2005 J Immunol Methods. 299:21-35), 및 돌연변이 유발(Wu C. et al . 2003 J Immunol 170:5571-7)를 포함하는, 여러 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0359] B5. 생리화학적 및 약제학적 성질:

[0360] 항체를 사용한 치료학적 치료는 흔히 수 mg/kg의 고용량의 투여를 필요로한다(전형적으로 분자량이 높은 결과로서 질량을 기초로 낮은 효능 때문에). 환자 순응을 수용하고 만성 질환 치료법 및 외래환자 치료를 적당히 해결하기 위해, 치료학적 mAb를 피하(s.c.) 또는 근육내(i.m.) 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 피하 투여를 위한 최대 바람직한 용량은 약 1.0 mL이고 따라서 용량당 주사 횟수를 제한하기 위해 >100 mg/mL의 농도가 바람직할 수 있다. 하나의 양태에서, 치료학적 항체는 1회 용량으로 투여된다. 그러나 당해 제형의 개발은 단백질-단백질 상호작용(예를 들어, 면역원성 위험을 잠재적으로 증가시키는 응집) 및 프로세싱 및 전달동안에 한계(예를 들어, 점도)에 의해 제한된다. 결과적으로, 임상적 효능을 위해 요구되는 대용량 및 관련된 개발 한계점이 항체 제형의 잠재력 및 고용량 치료계획에서의 피하 투여를 완전하게 사용하는 것을 제한한다. 단백질 분자 및 단백질 용액의 생리화학적 및 약제학적 성질, 예를 들어, 안정성, 용해도 및 점도 특성이 가장 중요하다는 것은 명백하다.

[0361] B5.1. 안정성:

[0362] "안정한" 항체 제형은 본원의 항체가 필수적으로 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 저장시 생물학적 활성을 보유하는 제형이다. 안정성은 선택된 시간동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 하나의 양태에서, 제형중의 항체는 실온(약 30℃) 또는 40℃에서 1개월 이상동안 안정하고/하거나 약 2 내지 8℃에서 1년 이상 또는 2년 이상동안 안정하다. 추가로 하나의 양태에서, 당해 제형은 이후 "동결/해동 사이클"로서 언급되는 제형의 동결(예를 들어 -70℃까지) 및 해동 후 안정하다. 또 다른 예에서, "안정한" 제형은 약 10% 미만 및 약 5% 미만의 단백질이 제형내에 응집체로서 존재하는 제형일 수 있다.

[0363] 연장된 시간동안 다양한 온도에서 시험관내 안정한 DVD-Ig는 바람직할 수 있다. 이것은 승온, 예를 들어, 40℃에서 2 내지 4주동안 시험관내 안정한 모 mAb의 신속한 스크리닝에 의해 달성될 수 있고 이어서 안정성을 평가할 수 있다. 2 내지 8℃에서 저장동안에, 당해 단백질은 12개월 이상동안, 예를 들어 24개월 이상동안 안정함을 나타낸다. 안정성(단량체성 온전한 분자의 %)은 양이온 교환 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, SDS-PAGE, 및 생활성 시험과 같은 다양한 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 공유 및 형태적 변형을 분석하기 위해 사용될 수 있는 분석 기술의 보다 이해할 수 있는 목록은 문헌[참조: Jones, A. J. S. (1993) Analytical methods for the assessment of protein formulations and delivery systems. In: Cleland, J. L.; Langer, R., editors. Formulation and delivery of peptides and proteins, 1st edition, Washington, ACS, pg. 22-45; and Pearlman, R.; Nguyen, T. FL(1990) Analysis of protein drugs. In: Lee, V. H., editor. Peptide and protein drug delivery, 1st edition, New York, Marcel Dekker, Inc., pg. 247-301]을 참조한다.

[0364] 이중성 및 응집체 형성: 항체의 안정성은 제형이 약 10% 미만, 및 하나의 양태에서 약 5% 미만, 또 다른 양태에서 약 2% 미만 또는 하나의 양태에서 응집체로서 존재하는 GMP 항체 물질중 0.5% 내지 1.5% 미만의 범위내일 수 있도록 한다. 크기 배제 크로마토그래피는 단백질 응집체의 검출에서 민감성이고 재생가능하고 매우 강력한 방법이다.

[0365] 낮은 응집체 수준 뿐만 아니라, 항체는 하나의 양태에서 화학적으로 안정해야만 한다. 화학적 안정성은 이온 교환 크로마토그래피(예를 들어, 양이온 또는 음이온 교환 크로마토그래피), 소수성 상호작용 크로마토그래피, 또는 등전점 포커싱 또는 모세관 전기영동과 같은 다른 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 항체의 화학적 안정성은 2 내지 8℃에서 12개월 이상동안 저장 후 양이온 교환 크로마토그래피에서 비변형된 항체를 나타내는 피크를 저장 시험 전의 항체와 비교하여 20% 이하, 하나의 양태에서 10% 이하 또는 또 다른 양태에서, 5% 이하로 증가시킬 수 있다.

[0366] 하나의 양태에서, 모 항체는 구조적 위상을 나타낸다; 올바른 디설파이드 결합 형성 및 올바른 폴딩: 항체의 2차 또는 3차 구조에서의 변화로 인한 화학적 불안정성은 항체 활성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 항체의 활성에 의해 저적된 바와 같은 안정성은 2 내지 8℃에서 12개월 이상의 저장 후 항체의 활성을 저장 시험 전의 항체 용액과 비교하여 50% 이하, 하나의 양태에서 30% 이하 또는 10% 이하 또는 하나의 양태에서 5% 또는 1% 이하로 감소시킬 수 있다. 적합한 항원 결합 분석을 사용하여 항체 활성을 측정할 수 있다.

[0367] B5.2. 용해도:

[0368] mAb의 "용해도"는 올바르게 폴딩된 단량체성 IgG의 생성과 관련이 있다. IgG의 용해도는 따라서 HPLC에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 가용성 (단량체성) IgG는 HPLC 크로마토그램에 단일 피크를 생성시키는 반면 불용성 (예를 들어, 다량체 및 응집된)은 다수의 피크를 생성시킨다. 당업자는 따라서 통상적인 HPLC 기술을 사용하여 IgG의 용해도를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 용해도를 분석하기 위해 사용될 수 있는 분석 기술의 보다 이

해될 수 있는 목록을 위해 문헌(참조: Jones, A. G. *Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. Editor(s): Shamlou, P. Ayazi. Process. Solid-Liq. Suspensions* (1993), 93-117. Publisher: Butterworth-Heinemann, Oxford, UK and Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, *Advances in Parenteral Sciences* (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301)을 참조한다. 치료학적 mAb의 용해도는 흔히 적당한 용량을 위해 요구되는 농도로 제형화시키는데 있어서 중요하다. 본원에 명시된 바와 같이, > 100 mg/mL의 용해도가 효율적인 항체 용량을 수용하기 위해 요구될 수 있다. 예를 들어, 항체 용해도는 초기 연구 단계에서 약 5mg/ml 이상일 수 있고 하나의 양태에서, 진보 과정 과학 단계에서 약 25 mg/mL 이상 또는 하나의 양태에서 약 100 mg/mL 이상, 또는 하나의 양태에서 약 150mg/ml일 수 있다. 단백질 분자의 고유 성질, 예를 들어, 단백질 용액의 물리-화학적 성질, 예를 들어, 안정성, 용해도, 점도가 중요함은 당업자에게 자명하다. 그러나 당업자는 광범위한 부형제가 최종 단백질 제형의 특성에 이롭게 영향을 주는 첨가제로서 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 이들 부형제는 다음을 포함할 수 있다: (i) 액체 용매, 공용매(예를 들어, 알콜, 예를 들어, 에탄올); (ii) 완충제(예를 들어, 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 아미노산 완충제); (iii) 당 또는 당 알콜 (예를 들어, 슈크로스, 트레할로스, 프럭토스, 라피노스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트란); (iv) 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 40, 60, 80, 폴록사머); (v) 등장성 개질제 (예를 들어, 염, 예를 들어, NaCl, 당, 당 알콜); 및 (vi) 기타 (예를 들어, 방부제, 킬레이팅제, 항산화제, 킬레이팅 물질(예를 들어, EDTA), 생분해성 중합체, 담체 분자(예를 들어, HSA, PEG).

[0369] 점도는 항체 제조 및 항체 프로세싱(예를 들어, 정용여과/한외여과), 충전-마무리 공정(펌핑 측면, 여과 측면) 및 전달 측면(주사능, 정교한 장치 전달)과 관련하여 매우 중요한 파라미터이다. 낮은 점도는 항체 용액이 보다 높은 농도가 되도록 할 수 있다. 이것은 동일 용량이 보다 적은 용적으로 투여될 수 있게 해준다. 적은 주사 용액은 주사시 통증을 보다 낮게 한다는 잇점을 갖게 하고 당해 용액은 환자내 주사시 통증을 감소시키기 위해 등장성일 필요는 없다. 항체 용액의 점도는 100(1/s)의 전단 비율에서 항체 용액 점도는 200mPa s미만이거나 하나의 양태에서 125mPa s미만이거나 또 다른 양태에서 70mPa s미만이거나 또 다른 양태에서 25mPa s미만이거나 심지어 10mPa s미만일 수 있다.

[0370] B 5.3. 생성 효율

[0371] 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)와 같은 포유동물 세포에서 효율적으로 발현되는 DVD-Ig의 생성은 하나의 양태에서, 이들 자체가 포유동물 세포에서 효율적으로 발현되는 2개의 모 모노클로날 항체를 요구한다. 안정한 세포주(즉, CHO)로부터 생성 효율은 약 0.5g/L 이상, 하나의 양태에서 약 1 g/L 이상, 및 또 다른 양태에서 약 2 내지 5 g/L 이상이어야만 한다(Kipriyanov SM, Little M. 1999 *Mol Biotechnol.* 12:173-201; Carroll S, Al-Rubeai M. 2004 *Expert Opin Biol Ther.* 4:1821-9).

[0372] 포유동물 세포에서 항체 및 Ig 용합 단백질의 제조는 여러 인자에 의해 영향받는다. 강한 프로모터, 인핸서 및 선별 마커의 혼입을 통한 발현 벡터는 통합된 벡터 카피로부터 목적하는 유전자의 전사를 최대화시킬 수 있다. 고수준의 유전자 전사를 허용하는 벡터 통합 부위의 동정은 벡터 기원의 단백질 발현을 증강시킬 수 있다(Wurm et al, 2004, *Nature Biotechnology*, 2004, Vol/Iss/Pg. 22/11 (1393-1398)). 추가로, 생성 수준은 항체 중쇄 및 경쇄의 비율 및 단백질 어셈블리 및 분비 공정에서 다양한 단계에 의해 영향받는다(Jiang et al. 2006, *Biotechnology Progress*, Jan-Feb 2006, vol. 22, no. 1, p. 313-8).

[0373] B 6. 면역원성

[0374] 치료학적 mAb의 투여는 특정 빈도의 면역 반응(즉, 치료학적 mAb에 대한 내인성 항체의 형성)을 유도할 수 있다. 면역원성을 유도할 수 있는 잠재적인 요소는 모 모노클로날 항체의 분비동안에 분석되어야만 하고 당해 위험을 감소시키는 단계는 DVD-Ig 작제 전에 모 모노클로날 항체를 최대화하기 위해 수행될 수 있다. 마우스 유래된 항체는 환자에서 고도로 면역원성인 것으로 밝혀졌다. 마우스 가변 및 사람 불변 영역으로 이루어진 키메라 항체의 생성은 치료학적 항체의 면역원성을 감소시키기 위한 필연적인 다음 단계를 제공한다(문헌참조: Morrison and Schlom, 1990). 또한, 치료학적 항체에 대해 문헌[Riechmann et al., 1988]에 의해 기재된 바와 같이 면역원성은 쥐 CDR 서열을 사람 항체 골격(재형성/CDR 접목/사람화)으로 전달함에 의해 감소될 수 있다. 또 다른 방법은 설치류 가변 경쇄 및 중쇄 도메인으로 시작하는 "재표면화" 또는 "베니어링"으로 언급되고 단지 표면-접근 골격 아미노산이 사람의 것으로 변화되고 CDR 및 묻혀진 아미노산은 모 설치류 항체의 것으로 유지한다(문헌참조: Roguska et al., 1996). 또 다른 유형의 사람화에서, 전체 CDR을 접목시키는 것 대신, 하나의 기술이 항체의 이의 표적으로의 결합에 관여하는 CDR 잔기의 서브셋으로서 정의된 단지 "특이성-결정 영역"(SDR)을 접목시킨다(문헌참조: Kashmiri et al., 2005). 이것은 가용한 항체-표적 복합체의 가용한 3차원 구조의 분

석 또는 표적과의 상호작용하는지를 결정하기 위한 항체 CDR 잔기의 돌연변이 분석을 통해 SDR의 동정을 가능하게 한다. 또한, 완전한 사람 항체는 쥐, 키메라 또는 사람화된 항체와 비교하여 감소된 면역원성을 가질 수 있다.

[0375] 치료학적 항체의 면역원성을 감소시키기 위한 또 다른 방법은 면역원성인 것으로 예측되는 특정 특이적 서열의 제거이다. 하나의 방법에서, 제1 세대 생물작용은 사람에서 시험되었고 수용가능하지 않게 면역원성인 것으로 밝혀진 후, B-세포 에피토프는 맵핑되고 면역 검출을 피하기 위해 변화될 수 있다. 또 다른 방법은 잠재적인 T 세포 에피토프를 예측하고 제거하는 방법을 사용한다. 컴퓨터 방법은 MHC 단백질과 결합하는 잠재력을 갖는 생물학적 치료제의 펩타이드 서열을 스캐닝하고 동정하기 위해 개발되었다(Desmet et al., 2005). 또한 사람 수지상 세포계 방법을 사용하여 잠재적인 단백질 알레르겐에서 CD4+ T-세포 에피토프를 동정할 수 있다(문헌참조: Stickler et al., 2005; S. L. Morrison and J. Schlom, Important Adv. Oncol. (1990), pp. 3-18; Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. and Winter, G. "Reshaping human antibodies for therapy " Nature (1988) 332: 323-327; Roguska-M-A, Pedersen-J-T, Henry-A-H, Searle-S-M, Roja-C-M, Avery-B, Hoffee-M, Cook-S, Lambert-J-M, Blattler-W-A, Rees-A-R, Guild-B-C. A comparison of two murine mAbs humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing. Protein engineering, {Protein-Eng}, 1996, vol. 9, p. 895-904; Kashmiri- Sy ed- V- S, De-Pascalis-Roberto, Gonzales-Noreen-R, Schlom- Jeffrey. SDR grafting? a new approach to antibody humanization. Methods (San Diego Calif), {Methods}, May 2005, vol. 36, no. 1, p. 25- 34; Desmet-Johan, Meersseman-Geert, Boutonnet-Nathalie, Pletinckx-Jurgen, De-Clercq- Krista, Debulpap-Maja, Braeckman-Tessa, Lasters-Ignace. Anchor profiles of HLA-specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation. Proteins, 2005, vol. 58, p. 53-69; Stickler-M-M, Estell-D-A, Harding-F-A. CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells. Journal of immunotherapy 2000, vol. 23, p. 654-60.)

[0376] B 7. 생체내 효능

[0377] 목적하는 생체내 효능을 갖는 DVD-Ig 분자를 생성하기 위해, 배합으로 주어지는 경우 유사하게 목적하는 생체내 효능을 갖는 mAb를 생성하고 선별하는 것이 중요하다. 그러나, 몇몇 경우에 DVD-Ig는 2개의 별도의 mAb를 배합하여 달성될 수 없는 생체내 효능을 나타낼 수 있다. 예를 들어, DVD-Ig는 2개의 표적을 근접하게 하여 2개의 별도의 mAb의 배합으로 달성될 수 없는 활성을 유도할 수 있다. 추가의 바람직할 수 있는 생물학적 기능은 섹션 B3에 본원에 기재되어 있다. DVD-Ig 분자에 바람직할 수 있는 특성을 갖는 모 항체는 약제동력학 t 1/2; 조직 분포; 가용성 대 세포 표면 표적 및 표적 농도-가용성/밀도-표면과 같은 인자를 기초로 선택될 수 있다.

[0378] B 8. 생체내 조직 분포

[0379] 목적하는 생체내 조직 분포를 갖는 DVD-Ig 분자를 생성하기 위해, 하나의 양태에서, 유사한 목적하는 생체내 조직 분포 프로필을 갖는 모 mAb가 선택되어야만 한다. 또한, 이원 특이적 표적화 전략의 기작을 기준으로, 다른 시점에서 배합으로 주어지는 경우 유사하게 목적하는 생체내 조직 분포를 갖는 모 mAb를 선별하는 것이 요구되지 않을 수 있다. 예를 들어, 하나의 결합 성분이 DVD-Ig를 특이적 부위로 표적화하여 제2 결합 성분이 동일한 표적 부위에 오도록 유도하는 DVD-Ig의 경우이다. 예를 들어, DVD-Ig의 하나의 결합 특이성은 체장(섬 세포)을 표적화할 수 있고 다른 특이성은 GLP1을 체장으로 오게하여 인슐린을 유도할 수 있다.

[0380] B 9. 이소타입:

[0381] 이소타입, 이펙터 기능 및 순환 반감기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 목적하는 성질을 갖는 DVD-Ig 분자를 생성하기 위해, 하나의 양태에서, 치료학적 용도 및 목적하는 치료학적 엔드포인트에 따라 적당한 Fc 이펙터 기능을 갖는 모 mAb를 선택한다. 5개의 주요 중쇄 부류 또는 이소타입이 있고 이중 몇몇은 여러 서브타입을 갖고 이들은 항체 분자의 이펙터 기능을 결정한다. 이들 이펙터 기능은 항체 분자의 힌지 영역, CH2 및 CH3 도메인에 있다. 그러나, 항체 분자의 다른 부분에서의 잔기는 또한 이펙터 기능에 효과를 가질 수 있다. 힌지 영역 Fc-이펙터 기능은 다음을 포함한다: (i) 항체 의존성 세포독성, (ii) 보체(C1q) 결합, 활성화 및 보체 의존성 세포독성 (CDC), (iii) 항원-항체 복합체의 식세포작용/제거, 및 (iv) 몇몇 경우에 사이토킨 방출. 항체 분자의 이들 Fc-이펙터 기능은 Fc-영역과 한 세트의 부류 특이적 세포 표면 수용체의 상호작용을 통해 매개된다. IgG1 이소타입의 항체는 대부분 활성이지만 최소 또는 IgG2 및 IgG4는 최소로 또는 어떠한 이펙터 기능을 갖지 않는다. IgG 항체의 이펙터 기능은 3개의 구조적으로 유사한 세포 Fc 수용체 유형(및 서브타입)(FcγR1, FcγR2 및 FcγR3)의 상호작용을 통해 매개된다. IgG1의 이들 이펙터 기능은 FcγR 및 C1q 결합을 위해 요구되는 하부 힌지 영역(예를 들어, L234A, L235A)에서 특이적 아미노산 잔기를 돌연변이시켜 제거될 수 있다. Fc 영역에서 아

미노산 잔기, 특히, CH₂-CH₃ 도메인은 또한 항체 분자의 순화 반감기를 결정한다. 이러한 Fc 기능은 산성 리소좀으로부터 항체 분자의 일반적 순환으로 복귀시키는 재순환에 관여하는 신생 Fc 수용체(FcRn)으로의 Fc-영역의 결합을 통해 매개된다.

- [0382] mAb가 활성 또는 불활성 이소타입을 가져야만 하는지의 여부는 항체에 대해 목적하는 치료학적 엔드포인트에 의존한다. 이소타입의 용도 및 목적하는 치료학적 결과에 대한 몇몇 예는 하기에 열거한다:
- [0383] a) 목적하는 엔드포인트가 가용성 사이토킨의 기능성 중화작용인 경우, 불활성 이소타입이 사용될 수 있고;
- [0384] b) 목적하는 결과가 병리학적 단백질의 제거인 경우 활성 이소타입이 사용될 수 있고;
- [0385] c) 목적하는 결과가 단백질 응집체의 제거인 경우 활성 이소타입이 사용될 수 있고;
- [0386] d) 목적하는 결과가 표면 수용체를 길항시키는 것인 경우, 불활성 이소타입이 사용되고(Tysabri, IgG4; OKT3, 돌연변이된 IgG1);
- [0387] e) 목적하는 결과가 표적 세포를 제거하는 것인 경우, 활성 이소타입이 사용되고(Herceptin, IgG1 (및 증진된 이펙터 기능과 함께));
- [0388] f) 목적하는 결과가 CNS에 진입하는 것 없이 순환으로부터 단백질을 제거하는 것인 경우 IgM 이소타입이 사용될 수 있다(예를 들어, 순환하는 Ab 펩타이드 종의 제거).
- [0389] 또 mAb의 Fc 이펙터 기능은 당업계에 널리 공지된 다양한 시험관내 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0390] 논의된 바와 같이, 이소타입의 선별 및 이에 의한 이펙터 기능은 목적하는 치료학적 엔드포인트에 의존한다. 순환 표적의 단순한 중화가 요구되는 경우, 예를 들어, 수용체-리간드 상호작용을 차단시키는 경우, 이펙터 기능은 요구되지 않을 수 있다. 당해 경우에 이펙터 기능을 제거하는 항체의 Fc-영역내 이소타입 또는 돌연변이가 바람직할 수 있다. 표적 세포의 제거가 치료학적 엔드포인트인 다른 경우에, 예를 들어, 종양 세포를 제거하는 경우, 이펙터 기능을 증진시키는 Fc 영역에서 이소타입 또는 돌연변이 또는 탈푸코실화가 바람직할 수 있다(문헌참조: Presta GL, Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656, 2006; Satoh M., Iida S., Shitara K. Expert Opinion Biol. Ther. 6:1161-1173, 2006). 유사하게, 치료학적 용도에 의존하여 항체 분자의 순환 반감기는 Fc 영역에서 특이적 돌연변이를 도입함에 의해 항체-FcRn 상호작용을 조절함에 의해 감소되거나/지연될 수 있다(문헌참조: DalF Acqua WF, Kiener PA, Wu H. J. Biol. Chem. 281 :23514-23524, 2006; Petkova SB., Akilesh S., Sproule TJ. et al. Internal Immunol. 18:1759-1769, 2006; Vaccaro C, Bawdon R., Wanjie S et al. PNAS 103:18709-18714, 2007).
- [0391] 정상의 치료학적 mAb의 상이한 이펙터 기능에 영향을 주는 다양한 잔기에 대한 공개된 정보는 DVD-Ig에 대해 확인될 필요가 있을 수 있다. DVD-Ig 포맷에서 모노클로날 항체 이펙터의 조절을 위해 동정된 것들 이외에 추가의 (상이한) Fc-영역 잔기가 중요할 수 있다.
- [0392] 전반적으로, Fc-이펙터 기능(이소타입)이 최종 DVD-Ig 포맷에서 중요한지에 관한 결정은 질환 증상, 치료학적 표적, 목적하는 치료학적 엔드포인트 및 안정성 고려에 따라 다양할 것이다.
- [0393] o IgG1 - 알로타입: G1mz
- [0394] o IgG1 돌연변이 - A234, A235
- [0395] o IgG2 - 알로타입: G2m(n-)
- [0396] o 카파 - Km3
- [0397] o Lambda를 포함하지만 이에 제한되지 않은 적당한 중쇄 및 경쇄 불변 영역이 예시된다.
- [0398] **Fc 수용체 및 C1q 연구:** 세포 막상에 임의의 과발현된 표적과 복합체를 형성하는 항체에 의한 원치않는 항체 의존적 매개된 세포독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(CDC)의 가능성은 (예를 들어, L234A, L235A) 힌지 영역 돌연변이에 의해 제거될 수 있다. mAb의 IgG1 힌지 영역에 존재하는 이들 치환된 아미노산은 FcγR 결합이 IgG1 힌지 영역상의 중첩 부위내에 존재하는 것으로 사료됨에 따라 mAb의 사람 Fc 수용체(FcRn이 아니라)의 결합을 감소시킬 것으로 예상된다. 이러한 mAb의 특징은 야생형 IgG를 포함하는 항체에 대해 개선된 안전성 프로필을 유도할 수 있다. 사람 Fc 수용체로 mAb의 결합은 FcγRIIb (또는 기타 FcγRs)를 발현하는 세포주(예를 들어, THP-1, K562) 및 조작된 CHO 세포주를 사용하는 유동 세포 측정 실험에 의해 결정될 수 있다. IgG1 대조군 모노클로날 항체와 비교하는 mAb는 FcγRI 및 FcγRIIa로의 감소된 결합을 보여주는 반면 FcγRIIb로의 결합은 영향받

지 않는다. 항원/IgG 면역 복합체에 의한 C1q의 결합 및 활성화는 결과적으로 발생하는 염증 및/또는 면역조절 반응과 함께 전형적인 보체 캐스케이드를 유발한다. IgG상의 C1q 결합 부위는 IgG 힌지 영역에 위치하는 것으로 밝혀졌다. 증가하는 농도의 mAb에 결합하는 C1q는 C1q ELISA에 의해 평가되었다. 당해 결과는 야생형 대조군 IgG1의 결합과 비교하는 경우 예상되는 바와 같이 mAb가 C1q에 결합할 수 없음을 입증한다. 전반적으로, L234A, L235A 힌지 영역 돌연변이는 mAb의 FcγRI, FcγRIIa 및 C1q로의 결합을 제거시키지만 mAb와 FcγRIIb의 상호작용에는 영향을 주지 않는다. 이러한 데이터는 돌연변이 Fc를 갖는 생체내 mAb가 정상적으로 억제 FcγRIIb와 상호작용하지만 활성화 FcγRI 및 FcγRIIa 수용체 또는 C1q와는 상호작용하지 않을 가능성이 있음을 시사한다.

[0399] **사람 FcRn 결합:** 신생아 수용체(FcRn)는 태반을 거치는 IgG의 수송에 관여하고 IgG 분자의 이화작용 반감기를 조절한다. 효능을 개선시키거나, 용량 또는 투여 횟수를 감소시키거나 표적물로의 국소화를 개선시키기 위해 항체의 최종 반감기를 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 역으로 즉, 항체의 최종 반감기를 감소시켜 전신 노출을 감소시키거나 표적 대 비표적 결합 비율을 개선시키는 것이 유리할 수 있다. IgG와 이의 구제 수용체 FcRn간의 상호작용을 조작하는 것이 IgG의 최종 반감기를 증가시키거나 감소시키는 방법을 제공한다. 순환내 IgG를 포함하는 단백질은 혈관 내피세포와 같은 특정 세포에 의한 미세음세포작용을 통해 유체 상에 흡수된다. IgG는 약산성 조건 (pH 6.0-6.5)하에 엔도솜내 FcRn과 결합할 수 있고 세포 표면으로 재순환될 수 있으며, 이것은 거의 중성 조건(pH 7.0-7.4)하에 방출된다. FcRn80, 16, 17상의 Fc-영역 결합 부위의 맵핑은 종 His310 및 His435에 걸쳐 보존된 2개의 히스티딘 잔기가 당해 상호작용의 pH 의존성에 관여함을 보여주었다. 파아지-디스 플레이 기술을 사용하여, FcRn으로의 결합을 증가시키고 마우스 IgG의 반감기를 연장시키는 마우스 Fc-영역 돌연변이가 동정되었다(문헌참조: Victor, G. et al.; Nature Biotechnology (1997), 15(7), 637-640). pH 6.0에서 FcRn에 대한 사람 IgG의 결합 친화성을 증가시키지만 pH 7.4에서는 증가시키지 않는 Fc-영역 돌연변이가 또한 동정되었다(문헌참조: Dall'Acqua William F, et al., Journal of Immunology (2002), 169(9), 5171-80). 더욱이, 한 경우에, 결합에서 유사한 pH 의존성 증가(27배 이하)는 또한 레서스 FcRn에 대해 관찰되었고, 이것은 모 IgG와 비교하여 레서스 몽키에서 혈청 반감기를 2배 증가시켰다(문헌참조: Hinton, Paul R. et al., Journal of Biological Chemistry (2004), 279(8), 6213-6216). 이들 발견은 Fc 영역과 FcRn의 상호작용을 조작함에 의해 항체 치료제의 혈장 반감기를 연장시킬 수 있음을 지적한다. 역으로, FcRn과의 상호작용을 감소시키는 Fc-영역 돌연변이는 항체 반감기를 감소시킬 수 있다.

[0400] B.10 약동력학(PK):

[0401] 목적하는 약동력학 프로필을 갖는 DVD-Ig 분자를 생성하기 위해, 하나의 양태에서, 유사하게 목적하는 약동력학 프로필을 갖는 모 mAb가 선택된다. 하나의 고려는 모노클로날 항체에 대한 면역원성 반응(즉, HAHA, 사람 항-사람 항체 반응; HACA, 사람 항-키메라 항체 반응)은 추가로 이들 치료학적 제제의 약동력학을 복잡하게 한다는 것이다. 하나의 양태에서, 최소의 면역원성을 갖거나 어떠한 면역원성을 갖지 않는 모노클로날 항체는 수득한 DVD-Ig가 또한 최소의 면역원성을 갖거나 어떠한 면역원성을 갖지 않도록 DVD-Ig 분자를 작제하기 위해 사용된다. mAb의 PK를 결정하는 인자 몇몇은 mAb의 고유 성질(VH 아미노산 서열); 면역원성; FcRn 결합 및 Fc 기능을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0402] 선택된 모 모노클로날 항체의 PK 프로필은 설치류에서 PK 프로필이 시노물거스 몽키 및 사람에서 모노클로날 항체의 PK 프로필과 양호하게 관련됨(또는 근접하게)으로써 설치류에서 용이하게 결정될 수 있다. PK 프로필은 실시예 1.2.2.3.A에서 기재된 바와 같이 결정된다.

[0403] 목적하는 PK 특성(및 본원에서 논의된 바와 같은 기타 목적하는 기능성 성질)을 갖는 모 모노클로날 항체가 선택된 후, DVD-Ig가 작제된다. DVD-Ig 분자가 2개의 모 모노클로날 항체 기원의 2개의 항원 결합 도메인을 함유함으로써 DVD-Ig의 PK 성질이 또한 평가된다. 따라서, DVD-Ig의 PK 성질을 결정하면서, 2개의 모 모노클로날 항체 기원의 항원 결합 도메인 둘다의 기능성을 기준으로 PK 프로필을 결정하는 PK 분석이 사용될 수 있다. DVD-Ig의 PK 프로필은 실시예 1.2.2.3.A에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. DVD-Ig의 프로필에 영향을 줄 수 있는 추가의 인자는 항원-결합 도메인(CDR) 배향; 링커 크기; 및 Fc/FcRn 상호작용을 포함한다. 모 상체의 PK 특성 분석은 하기의 파라미터를 평가함에 의해 평가될 수 있다: 흡수, 분배, 대사 및 분비.

[0404] **흡수:** 지금까지, 치료학적 모노클로날 항체의 투여는 비경구 경로(예를 들어, 정맥내[IV], 피하[SC], 또는 근육내[IM])를 통해서이다. 간질 공간으로부터 SC 또는 IM 투여 후 전신 순환으로의 mAb의 흡수는 주로 림프 경로를 통해서이다. 포화될 수 있는, 예비전신성 단백질 용해 분해는 혈관의 투여 후 다양한 절대적 생체이용률을 유도할 수 있다. 일반적으로, 모노클로날 항체의 용량 증가와 함께 절대적 생체이용률의 증가는 보다 높은 용량에서 포화된 단백질 용해 능력으로 인해 관찰될 수 있다. mAb에 대한 흡수 과정은 통상적으로 림프액이 서서히 혈관

계로 누출됨에 따라서 매우 느리고 흡수의 지속시간은 수시간 내지 수일간에 걸쳐 일어날 수 있다. SC 투여 후 모노클로날 항체의 절대적 생체이용률은 50% 내지 100%이다.

[0405] **분배:** IV 투여 후, 모노클로날 항체는 신속한 분배 상에 있어서 느린 제거 상으로 시작하여 통상적으로 2상 혈청(또는 혈장) 농도-시간 프로필에 따른다. 일반적으로, 이중지수적 약동력학 모델은 당해 종류의 약리동력학적 프로필을 최상으로 기재한다. mAb에 대한 중추 격막(V_c)내 분배 용적은 통상적으로 혈장 용적(2 내지 3 리터)과 동일하거나 약간 크다. 시간 프로필에 대한 혈청(혈장) 농도에서 구분되는 2상 패턴은 투여의 또 다른 비경구 경로(예를 들어, IM 또는 SC)와 함께 명백하지 않을 수 있는데 그 이유는 혈청(혈장) 농도-시간 곡선의 분배 상이 긴 흡수부에 의해 차폐되기 때문이다. 물리화학적 성질, 부위 특이적 및 표적 배향된 수용체 매개된 흡수, 조직의 결합 능력 및 mAb 용량을 포함하는 많은 인자는 mAb의 생분배에 영향을 줄 수 있다. 이들 요소중 일부는 mAb에 대한 생분배에 비선형성으로 기여할 수 있다.

[0406] **대사 및 분비:** 분자 크기로 인해, 온전한 모노클로날 항체는 신장을 통해 뇨로 분비되지 않는다. 이들은 주로 대사(예를 들어, 이화작용)에 의해 불활성화된다. IgG-기본 치료학적 모노클로날 항체에 대해 반감기는 전형적으로 수시간 내지 1 내지 2일에서 20일 이상의 범위이다. mAb의 제거는 FcRn 수용체에 대한 친화성, mAb의 면역원성, mAb의 당화정도, 단백질용해에 대한 mAb의 민감성 및 수용체 매개 제거를 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 인자에 의해 영향 받을 수 있다.

[0407] **B.11 사람 및 tox 중 상의 조직 교차-반응성 패턴:**

[0408] 동일한 염색 패턴은 잠재적인 사람 독성이 tox 중에서 평가될 수 있음을 시사한다. Tox 종은 관련되지 않은 독성이 연구되는 동물들이다.

[0409] 개별 항체는 2개의 기준을 충족하도록 선택된다. (1) 항체 표적의 공지된 발현을 위해 적당한 조직 염색. (2) 동일한 기관으로부터 기원하는 사람과 tox 조직간의 유사한 염색 패턴.

[0410] 기준 1 : 면역화 및/또는 항체 선별은 전형적으로 재조합 또는 합성된 항원(단백질, 탄수화물 또는 기타 분자)을 사용한다. 관련되지 않은 항원에 대한 천연 대응물과 역스크린에 결합하는 것은 흔히 치료학적 항체를 위한 스크리닝 퍼널(funnel)이다. 그러나, 다수의 항원에 대한 스크리닝은 흔히 비현실적이다. 따라서, 모든 주요 기관 기원의 사람 조직을 갖는 조직 교차-반응성 연구는 임의의 관련되지 않은 항원으로서의 항체의 원치않는 결합을 배제하는 작용을 한다.

[0411] 기준 2: 사람과 tox 중 조직(시노몰거스 몽키, 개, 능히 설치류 및 기타, 동일한 36개 또는 37개 조직이 사람 연구에서와 같이 시험된다)은 tox 종의 선별을 입증하는 것을 도와준다. 동결된 조직 절편상의 전형적인 조직 교차 반응성 연구에서 치료학적 항체는 공지된 항원으로서의 예상된 결합 및.또는 보다 적은 정도로 낮은 수준의 상호작용(비특이적 결합, 유사한 항원으로서의 낮은 수준의 결합, 낮은 수준의 전하에 기초한 상호작용 등)을 기초로 하는 조직으로서의 결합을 입증할 수 있다. 임의의 경우, 대부분의 관련 독성학 동물 종은 사람 및 동물 조직에 동시에 고도로 결합하는 종이다.

[0412] 조직 교차 반응성 연구는 다음 지침서[EC CPMP Guideline 111/5271/94 "Production and quality control of mAbs" and the 1997 US FDA/CBER "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use"]를 포함하는 적당한 조절 지침에 따른다. 부검 또는 생검에서 취득된 사람 조직의 동결절편(5 μ m)을 고정시키고 대물 유리상에서 건조시킨다. 조직 절편의 퍼옥시다제 염색은 아비딘-비오틴 시스템을 사용하여 수행하였다. FDA's 지침 "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use". 관련 참조자료는 문헌[Clarke J 2004, Boon L. 2002a, Boon L 2002b, Ryan A 1999]을 포함한다.

[0413] 조직 교차 반응성 연구는 흔히 2개의 단계로 수행되고 제1 단계는 사람 공여자 기원의 32개 조직(전형적으로: 부신, 위장관, 전립선, 방광, 심장, 골격근, 혈액 세포, 신장, 피부, 골수, 간, 척수, 유방, 폐, 비장, 소뇌, 림프절, 고환, 대뇌피질, 난소, 흉선, 결장, 췌장, 전립선, 갑상선, 내피, 부갑상선, 수뇨관, 눈, 뇌하수체, 자궁, 나팔관 및 태반)의 동결절편을 포함한다. 제2 단계에서, 완전한 교차 반응성 연구는 3명의 관련되지 않은 성인 기원의 38개 이하의 조직(부신, 혈액, 혈관, 골수, 소뇌, 대뇌, 자궁경관, 식도, 눈, 심장, 신장, 대장, 간, 폐, 림프절, 유방 유선, 난소, 난관, 췌장, 부갑상선, 말초 신경, 뇌하수체, 태반, 전립선, 침선, 피부, 소장, 척수, 비장, 위, 횡문근, 고환, 흉선, 갑상선, 편도선, 수뇨관, 뇨 방광 및 자궁)을 사용하여 수행된다. 연구는 전형적으로 최소로 2개의 용량 수준에서 수행된다.

[0414] 치료학적 항체(즉, 시험 제품) 및 이소형 매치된 대조군 항체는 아비딘-비오틴 복합체(ABC) 검출을 위해 비오틴

닐화될 수 있다. 기타 검출 방법은 FITC(또는 그 밖에) 표지된 시험 제품에 대한 3차 항체 검출 또는 비표지된 시험 제품에 대한 표지된 항-사람 IgG와의 예비 복합체 형성을 포함할 수 있다.

[0415] 간략하게, 부검 또는 생검에서 취득된 사람 조직의 동결절편(약 5 μm) 을 고정화하고 대물 글래스상에서 건조시킨다. 조직 절편의 퍼옥시다제 염색은 아비딘-비오틴 시스템을 사용하여 수행한다. 먼저(예비 복합체 형성 검출 시스템의 경우), 시험 제품은 2차 비오틴화된 항-사람 IgG로 항온처리하고 면역 복합체가 되도록 한다. 시험 제품 2 및 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 최종 농도에서 면역 복합체는 대물 글래스상의 조직 절편상으로 첨가하고 조직 절편은 아비딘-비오틴-퍼옥시다제 키트와 30분동안 반응시켰다. 이어서 DAB (3,3'-디아미노벤지딘), 퍼옥시다제 반응을 위한 기질을 조직 염색을 위해 4분동안 적용한다. 항원-세포로스 비드는 양성 대조군 조직 절편으로서 사용한다.

[0416] 임의의 특이적 염색은 미지의 표적 항원의 공지된 발현을 토대로 예상되거나(예를 들어, 항원 발현과 일치하여) 예상치 않은 반응성인 것으로 판단된다. 특이적인 것으로 판단된 임의의 염색은 강도 및 분포에 대해 스코어된다. 항원 또는 혈청 경쟁 또는 차단 연구는 관찰된 염색이 특이적 또는 비특이적인지를 결정하는데 도움을 줄 수 있다.

[0417] 2개의 선택된 항체가 선택 기준(적당한 조직 염색, 사람과 독성 동물 조직 특이적간에 염색의 일치)을 충족하는 것으로 밝혀진 경우, 이들은 DVD-Ig 생성을 위해 선택될 수 있다.

[0418] 조직 교차 반응성 연구는 최종 DVD-Ig 작제물을 사용하여 반복되어야만 하지만 이들 연구는 본원에 명시된 바와 동일한 프로토콜을 따르고 이들은 평가를 위해 보다 복잡한데 그 이유는 임의의 결합이 2개의 모 항체중 어느 하나에 기인할 수 있고 임의의 설명되지 않은 결합이 복합체 항원 경쟁 연구를 사용하여 확인될 필요가 있다.

[0419] DVD-Ig와 같은 다특이적 분자를 사용한 복잡한 조직 교차반응성 연구의 착수는 2개의 모 항체가 (1) 예상되지 않은 조직 교차 반응성 발견의 부재 및 (2) 상응하는 사람과 독성 동물 중 조직간의 조직 교차 반응성의 적당한 유사성에 대해 선별되는 경우 크게 단순화된다는 것은 명백하다.

[0420] B.12 특이성 및 선택성:

[0421] 목적하는 특이성 및 선택성을 갖는 DVD-Ig 분자를 제조하기 위해, 목적하는 특이성 및 선택성 프로파일 유사한 모 mAb를 제조하고 선택할 필요가 있다.

[0422] DVD-Ig를 사용하는 특이성 및 선택성에 대한 결합 연구는 4개 이상의 결합 부위(2개 각각은 2개 항원에 대한 것이다)로 인해 복잡할 수 있다. 간략하게, DVD-Ig와 함께 ELISA, BIAcore, KinExA 또는 기타 상호작용 연구는 DVD-Ig 분자에 대한 1개 또는 2개 이상의 항원 결합을 모니터링 할 필요가 있다. BIAcore 기술은 다중 항원의 연속적 독립적 결합을 해결할 수 있지만 KinExA와 같은 ELISA 또는 보다 근대의 기술을 포함하는 보다 통상적인 방법은 할 수 없다. 따라서 각각의 모 항체의 주의깊은 특징 분석은 중요하다. 각각의 개별 항체가 특이성에 대해 특성 분석된 후, DVD-Ig 분자에서 개별 결합 부위의 특이성 보유에 대한 확인은 크게 단순화된다.

[0423] DID-Ig의 특이성을 결정하는 복잡한 연구 착수는 2개의 모 항체가 DVD-Ig로 배합되기 전에 특이성에 대해 선택되는 경우 크게 단순화된다는 것은 명백하다.

[0424] 항원-항체 상호작용 연구는 많은 전형적인 단백질 단백질 상호작용 연구를 포함하는 임의의 형태를 취할 수 있고, 이는 ELISA (효소 결합된 면역흡착 분석), 질량 분광기, 화학적 교차 결합, 광 산란을 갖는 SEC, 평형 투석, 겔 침투, 한외여과, 겔 크로마토그래피, 대형-지대 분석 SEC, 미세정제용 한외원심분리 (침강 평형), 분광 방법, 적정 마이크로칼로리측정기, 침강 평형 (분석 한외원심분리기), 침강 속도(분석적 원심분리에서), 표면 플라스몬 공명(BIAcore를 포함)을 포함한다. 관련 문헌은 문헌["Current Protocols in Protein Science", John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T. Wingfield (eds.) Volume 3, chapters 19 and 20, published by John Wiley & Sons Inc., and references included therein and "Current Protocols in Immunology", John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (eds.) published by John Wiley & Sons Inc 및 본원에 포함된 관련 문헌]을 포함한다.

[0425] 전혈에서 사이토킨 방출: 사람 혈액 세포의 mAb의 상호작용은 사이토킨 방출 분석에 의해 조사될 수 있다(문헌 참조: Wing, M. G. Therapeutic Immunology (1995), 2(4), 183-190; "Current Protocols in Pharmacology", S.J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (eds.) published by John Wiley & Sons Inc; Madhusudan, S. Clinical Cancer Research (2004), 10(19), 6528-6534; Cox, J. Methods (2006), 38(4), 274-282; Choi, I. European Journal of Immunology (2001), 31(1), 94-106)). 간략하게, 다양한 농도

의 mAb는 24시간동안 사람 전혈과 함께 항온처리한다. 시험된 농도는 환자에서 전형적인 혈액 수준과 유사한 (100 ng/ml - 100 µg/ml을 포함하지만 이에 제한되지 않음) 최종 농도를 포함하는 광범위를 포괄해야만 한다. 항온처리 후, 상등액 및 세포 용해물은 IL-1Rα, TNF-α, IL-1b, IL-6 및 IL-8의 존재에 대해 분석하였다. mAb에 대해 생성된 사이토킨 농도 프로파일은 음성 사람 IgG 대조군과 양성 LPS 또는 PHA 대조군에 의해 생성된 프로파일과 비교하였다. 세포 상등액과 세포 용해물 둘다 기원의 mAb에 의해 나타낸 사이토킨 프로파일은 대조군 사람 IgG와 비교할 수 있었다. 하나의 양태에서, 모노클로날 항체는 염증 사이토킨을 자발적으로 방출하기 위해 사람 혈액 세포와 상호작용하지 않는다.

[0426] DVD-Ig에 대한 사이토킨 방출 연구는 4개 이상의 결합 부위로 인해 복잡하고 2개 각각은 각각의 항원에 대한 것이다. 간략하게, 사이토킨 방출 연구는 본원에 기재된 바와 같이 전혈 또는 기타 세포 시스템에 대해 전체 DVD-Ig 분자의 효과를 측정하는 것이지만 분자의 어느 부분이 사이토킨 방출을 유발하는지를 해결할 수 있다. 일단 사이토킨 방출이 검출된 경우, 몇몇 보조 정제 세포 성분이 사이토킨 방출 자체를 유발할 수 있기 때문에 DVD-Ig 제제의 순도가 확인되어야만 한다. 순도가 문제가 아닌 경우, DVD-Ig(Fc 부분의 제거, 결합 부위의 분리 등을 포함하지만 이에 제한되지 않음)의 단편화, 결합 부위 돌연변이유발 또는 기타 방법은 임의의 관찰을 평활화하는데 사용될 필요가 있을 수 있다. 이러한 복잡한 과정은 2개의 모 항체가 DVD-Ig로 배합되기 전에 사이토킨 방출의 부재를 위해 선택되는 경우 크게 단순화된다는 것은 명백하다

[0427] **B.13 독성학적 연구를 위한 다른 종에 대한 교차 반응성:**

[0428] 하나의 양태에서, 개별 항체는 적당한 tox 종, 예를 들어, 시노물구스 몽키에 대해 충분한 교차-반응성을 갖는 것으로 선택된다. 모 항체는 유사 종 표적(즉, 시노물구스 몽키)에 결합하고 적당한 반응(조절, 중화, 활성화)을 유발할 필요가 있다. 하나의 양태에서, 유사 종 표적에 대한 교차 반응성(친화성/효능)은 사람 표적의 10배 이내이어야만 한다. 실제로, 모 항체는 마우스, 랫트, 개, 원숭이(및 기타 사람을 제외한 영장류) 및 질환 모델 종(즉, 천식 모델에 대한 양)을 포함하는 다양한 종양에 대해서 평가된다. 모 모노클로날 항체 기원의 tox 종에 대해 허용가능한 교차 반응성은 동일한 종에서 DVD-Ig-Ig의 향후 독성학 연구를 허용한다. 그 이유 때문에, 2개의 모 모노클로날 항체는 통상의 tox 종에 대해 허용가능한 교차 반응성을 가져 동일한 종에서 DVD-Ig의 독성학 연구를 가능하게 해야 한다.

[0429] 모 mAb는 당업계에 널리 공지되어 있는 특정 표적에 결합할 수 있는 다양한 모노클로날 항체로부터 선택될 수 있다. 이들은 항-TNF 항체(미국 특허 제6,258,562호), 항-IL-12 및/또는 항-IL-12p40 항체(미국 특허 제6,914,128호); 항-IL-18 항체 (US 2005/0147610 A1), 항-C5, 항-CBL, 항-CD147, 항-gp120, 항-VLA-4, 항-CD11a, 항-CD18, 항-VEGF, 항-CD40L, 항CD-40(예: 참조 W02007124299), 항-Id, 항-ICAM-1, 항-CXCL13, 항-CD2, 항-EGFR, 항-TGF-베타 2, 항-HGF, 항-Met, 항 DLL-4, 항-NPR1, 항-PLGF, 항-ErbB3, 항-E-셀렉틴, 항-Fact VII, 항-Her2/neu, 항-F gp, 항-CD11/18, 항-CD14, 항-ICAM-3, 항-RON, 항 CD-19, 항-CD80(예를 들어, W02003039486), 항-CD4, 항-CD3, 항-CD23, 항-베타2-인테그린, 항-알파4베타7, 항-CD52, 항-HLA DR, 항-CD22(예: 참조: 미국 특허 제5,789,544호), 항-CD20, 항-MIF, 항-CD64 (FcR), 항-TCR 알파 베타, 항-CD2, 항-Hep B, 항-CA 125, 항-EpCAM, 항-gp120, 항-CMV, 항-gpIIbIIIa, 항-IgE, 항-CD25, 항-CD33, 항-HLA, 항-IGF1,2, 항 IGFR, 항-VNR인테그린, 항-IL-1알파, 항-IL-1베타, 항-IL-1 수용체, 항-IL-2 수용체, 항-IL-4, 항-IL-4 수용체, 항-IL5, 항-IL-5 수용체, 항-IL-6, 항-IL-8, 항-IL-9, 항-IL-13, 항-IL-13 수용체, 항-IL-17 및 항-IL-23을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(문헌참조: Presta LG. 2005 Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies J Allergy Clin Immunol. 116:731-6 and <http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html>).

[0430] 모 mAb는 또한 임상적 시험용 또는 임상 사용 개발용으로 승인된 다양한 치료학적 항체로부터 선택될 수 있다. 당해 치료학적 항체는 리투시마브 (Rituxan®

, IDEC/Genentech/Roche) (문헌참조: 예를 들어 미국 특허 제5,736,137호), 비호지킨 림프종을 치료하기 위해 승인된 키메라 항-CD20 항체; HuMax-CD20, Genmab에 의해 현재 개발된 항-CD20, 미국 특허 제5,500,362호에 기재된 항-CD20 항체, AME-133 (Applied Molecular Evolution), hA20 (Immunomedics, Inc.), HumaLYM (Intracel), 및 PRO70769 (PCT/US2003/040426, entitled "Immunoglobulin Variants and Uses Thereof"), 트라스투즈마브 (Herceptin®

, Genentech) (문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 제5,677,171호), 유방암을 치료하기 위해 승인된 사람화된 항-Her2/neu 항체; Genentech에 현재 개발된 퍼투즈마브 (rhuMab-2C4, Omnitarg®

); 미국 특허 제4,753,894호에 기재된 항 -Her2 항체; 세록시마브 (Erbix[®])

, Imclone) (미국 특허 제4,943,533호; PCT WO 96/40210), 다양한 암에 대해 임상 시험중의 키메라 항-EGFR; Abgenix-Immunex-Amgen에 의해 현재 개발된 ABX-EGF(미국 특허 제6,235,883호) ; Genmab에 의해 현재 개발된 HuMax- EGFR (미국 출원 번호 제10/172,317호); 425, EMD55900, EMD62000, 및 EMD72000 (Merck KGaA) (미국 특허 제5,558,864호; Murthy et al. 1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60; Rodeck et al., 1987, J Cell Biochem. 35(4):315-20; Kettleborough et al., 1991, Protein Eng. 4(7):773-83); ICR62 (Institute of Cancer Research) (PCT WO 95/20045; Modjtahedi et al., 1993, J. Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46; Modjtahedi et al., 1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53; Modjtahedi et al, 1996, Br J Cancer, 73(2):228-35; Modjtahedi et al, 2003, Int J Cancer, 105(2):273-80); TheraCIM hr3 (YM Biosciences, Canada and Centro de Immunologia Molecular, Cuba (U.S. Pat. No. 5,891,996; U.S. Pat. No. 6,506, 883; Mateo et al, 1997, Immunotechnology, 3(1):71-81); mAb-806 (Ludwig Institute for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering) (Jungbluth et al. 2003, Proc Natl Acad Sci USA. 100(2):639-44); KSB-102 (KS Biomedix); MR1-1 (IVAX, National Cancer Institute) (PCT WO 0162931A2); 및 SC100 (Scancell) (PCT WO 01/88138); B-세포 만성 림프구 백혈병의 치료를 위해 현재 승인된 사람화된 모노클로날 항체인 알렘투주마브 (Campath[®])

, Millenium); 무로모나브-CD3 (Orthoclone OKT3[®])

), Ortho Biotech/Johnson & Johnson에 의해 개발된 항-CD3 항체, 이브리투모마브 티옥세탄(Zevalin[®])

), IDEC/Schering AG에 의해 개발된 항-CD20 항체, 겐시투주마브 오조가미신(Mylotarg[®])

), Celltech/Wyeth에 의해 개발된 항-CD33(p67 단백질), 알레파셉트(Amevive[®])

), Biogen에 의해 개발된 항-LFA-3 Fc 융합체, Centocor/Lilly에 의해 개발된 아브식시마브(ReoPro[®])

), Novartis에 의해 개발된 바실릭시마브(Simulect[®])

), Medimmune에 의해 개발된 팔리비주마브(Synagis[®])

), 인플릭시마브 (Remicade[®])

), Centocor에 의해 개발된 항-TNF알파 항체, 아달리무마브 (Humira), Abbott에 의해 개발된 항-TNF알파 항체, 후미카데[®]

, Celltech에 의해 개발된 항-TNF알파 항체, 골리무마브(CNTO-148), Centocor에 의해 개발된 완전한 사람 TNF 항체, 에타네르셉트 (Enbrel[®])

), an Immunex/Amgen에 의해 개발된 p 75 TNF 수용체 Fc 융합체, 레너르셉트, Roche에 의해 이전에 개발된 p55TNF 수용체 Fc 융합체, ABX-CBL, Abgenix에 의해 개발된 항-CD147 항체, ABX-IL8, Abgenix에 의해 개발된 항-IL-8 항체, ABX-MA1, Abgenix에 의해 개발된 항-MUC18 항체, 펠투모마브 (R1549, 90Y-muHMF1), Antisoma에 의해 개발중인 항-MUC1, 테렉스 (R1550), Antisoma에 의해 개발된 항-MUC1 항체, Antisoma에 의해 개발된 AngioMab(AS1405), Antisoma에 의해 개발된 HuBC-1, Antisoma에 의해 개발된 티오폴라틴 (AS1407), Antegren[®]

(나탈리주마브), Biogen에 의해 개발된 항-알파-4-베타 -1 (VLA-4) 및 알파 -4-베타 -7 항체, VLA-1 mAb, Biogen에 의해 개발된 항-VLA-1 인테그린 항체, LTBR mAb, Biogen에 의해 개발된 항 림포톡신 베타 수용체 (LTBR) 항체, CAT-152, Cambridge Antibody Technology에 의해 개발된 항-TGF-2 항체, ABT 874(J695), Cambridge Antibody Technology 및 Abbott에 의해 개발된 항-IL-12 항체, CAT-192, Cambridge Antibody Technology 및 Genzyme에 의해 개발된 항-TGF1 항체, CAT-213, Cambridge Antibody Technology에 의해 개발된 항-에오타신1 항체, LymphoStat-B[®]

, Cambridge Antibody Technology 및 Human Genome Sciences Inc.에 의해 개발된 항- Blys 항체, TRAIL-R1mAb, Cambridge Antibody Technology 및 Human Genome Sciences, Inc.에 의해 개발된 항-TRAIL-R1 항체,

Avastin®

베바시주마브, rhuMab-VEGF, Genentech에 의해 개발된 항-VEGF 항체, Genentech에 의해 개발된 항-HER 수용체 계열 항체, 항-조직 인자 (ATF), Genentech에 의해 개발된 항-조직 인자 항체, Xolair(오말리주마브), Genentech에 의해 개발된 항-IgE 항체, Raptiva®

(에팔리주마브), Genentech 및 Xoma에 의해 개발된 항-CD11a 항체, Genentech 및 Millenium Pharmaceuticals에 의해 개발된 MLN-02 항체 (이전에는 LDP-02), HuMax CD4, Genmab에 의해 개발된 항-CD4 항체, HuMax-IL15, Genmab 및 Amgen에 의해 개발된 항-IL15 항체, Genmab 및 Medarex에 의해 개발된 HuMax-Inflam, HuMax-암, Genmab 및 Medarex 및 Oxford GcoSciences에 의해 개발된 항-해파라나제 I 항체, Genmab 및 Amgen에 의해 개발된 HuMax-림프종, Genmab에 의해 개발된 HuMax-TAC, IDEC-131, 및 IDEC Pharmaceuticals에 의해 개발된 항-CD40L 항체, IDEC-151 (클레놀릭시마브), IDEC Pharmaceuticals에 의해 개발된 항-CD4 항체, IDEC-114, IDEC Pharmaceuticals에 의해 개발된 항-CD80 항체, IDEC-152, IDEC Pharmaceuticals에 의해 개발된 항-CD23, IDEC Pharmaceuticals에 의해 개발된 항-대식세포 이동 인자(MIF) 항체, BEC2, Imclone에 의해 개발된 항-이디오타 입 항체, IMC-1C11, Imclone에 의해 개발된 항-KDR 항체, DC101, Imclone에 의해 개발된 항-flk-1, Imclone에 의해 개발된 항-VE 캐드헤린 항체, CEA-Cide®

(라베투주마브), Immunomedics에 의해 개발된 항-암배아 항원(CEA) 항체, LymphoCide®

(에프라투주마브), Immunomedics에 의해 개발된 항-CD22 항체, Immunomedics에 의해 개발된 AFP-Cide, Immunomedics에 의해 개발된 골수종 Cide, Immunomedics에 의해 개발된 LkoCide, Immunomedics에 의해 개발된 ProstaCide, MDX-010, Medarex에 의해 개발된 항-CTLA4 항체, MDX-060, Medarex에 의해 개발된 항-CD30 항체, Medarex에 의해 개발된 MDX-070, Medarex에 의해 개발된 MDX-018, Osidem®

(IDM-1), 및 Medarex 및 Immuno-Designed Molecules에 의해 개발된 항-Her2 항체, HuMax®

-CD4, Medarex 및 Genmab에 의해 개발된 항-CD4 항체, HuMax-IL15, Medarex 및 Genmab에 의해 개발된 항-IL15 항체, CNTO 148, Medarex 및 Centocor/J&J에 의해 개발된 항-TNF α 항체, CNTO 1275, Centocor/J&J에 의해 개발된 항-사이토킨 항체, MOR101 및 MOR102, MorphoSys에 의해 개발된 항-세포간 부착 분자-1(ICAM-1)(CD54) 항체, MOR201, MorphoSys에 의해 개발된 항-섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR-3), Nuvion®

(비실리주마브), Protein Design Labs에 의해 개발된 항-CD3 항체, HuZAF®

, Protein Design Labs에 의해 개발된 항-감마 인터페론 항체, Protein Design Labs에 의해 개발된 항- $\alpha 5\beta 1$ 인테그린, Protein Design Labs에 의해 개발된 항-IL-12, ING-1, Xoma에 의해 개발된 항-Ep-CAM 항체, Xolair®

(Omalizumab), Genentech 및 Novartis에 의해 개발된 사람화된 항-IgE 항체, 및 MLN01, Xoma에 의해 개발된 항-베타2 인테그린 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이 문단에서 본원에 인용된 참조예들은 모두 명확하게 본원에 참조로서 인용된다. 또 다른 양태에서, 치료제는 KRN330 (Kirin); huA33 항체 (A33, Ludwig Institute for Cancer Research); CNTO 95 (알파 V 인테그린, Centocor); MEDI-522 (알파 V β 3 인테그린, Medimmune); 볼록이시마브 (알파 V β 1 인테그린, Biogen/PDL); 사람 mAb 216 (B 세포 당화 에피토프, NCI); BiTE MT103 (이특이적 CD19 x CD3, Medimmune); 4G7xH22 (이특이적 BcellxFc감마R1, Medarex/Merck KGa); rM28 (Bispecific CD28 x MAPG, US Patent No. EP1444268); MDX447 (EMD 82633) (이특이적 CD64 x EGFR, Medarex); 카툼악소마브(Catumaxomab)(레모마브) (이특이적 EpCAM x 항-CD3, Trion/Fres); 에르투마속마브 (Ertumaxomab) (이특이적 HER2/CD3, Fresenius Biotech); 오레고보마브 (OvaRex) (CA-125, ViRexx); 렌카렉스 (Rencarex)®

(WX G250) (카보닉 안하이드라제 IX, Willex); CNTO 888 (CCL2, Centocor); TRC105 (CD105 (엔도글린), Tracon); BMS-663513 (CD137 효능제, Bristol Myers Squibb); MDX-1342 (CD19, Medarex); 시플리주마브(MEDI-507) (CD2, Medimmune); 오파투무마브(Ofatumumab) (Humax-CD20) (CD20, Genmab); 리툽시마브(Rituximab) (Rituxan) (CD20, Genentech); 벨투주마브(veltuzumab) (hA20) (CD20, Immunomedics); 에프라투주마브 (Epratuzumab) (CD22, Amgen); 루밀릭시마브(lumiliximab) (IDEC 152) (CD23, Biogen); 무로모나브

(muromonab)-CD3 (CD3, Ortho); HuM291 (CD3 fc 수용체, PDL Biopharma); HeFi-1, CD30, NCI); MDX-060 (CD30, Medarex); MDX-1401 (CD30, Medarex); SGN-30 (CD30, Seattle Genentics); SGN-33 (린투주마브) (CD33, Seattle Genentics); 자놀리무마브(Zanolimumab) (HuMax-CD4) (CD4, Genmab); HCD122 (CD40, Novartis); SGN-40 (CD40, Seattle Genentics); Campath1h (알렘투주마브(Alemtuzumab)) (CD52, Genzyme); MDX-1411 (CD70, Medarex); hLL1 (EPB-1) (CD74.38, Immunomedics); 갈락시마브 (IDEC-144) (CD80, Biogen); MT293 (TRC093/D93) (절단된 콜라겐, 트라콘); HuLuc63 (CS1, PDL Pharma); 이필리무마브 (MDX-010) (CTLA4, Bristol Myers Squibb); 트레멜리무마브(Tremelimumab)(Ticilimumab, CP-675,2) (CTLA4, Pfizer); HGS-ETR1 (마파투무마브(Mapatumumab)) (DR4 TRAIL-R1 효능제, Human Genome Science /Glaxo Smith Kline); AMG-655 (DR5, Amgen); 아포마브(Apomab) (DR5, Genentech); CS-1008 (DR5, Daiichi Sankyo); HGS-ETR2 (렉사투무마브(lexatumumab)) (DR5 TRAIL-R2 효능제, HGS); 세톡시마브(Cetuximab) (Erbix) (EGFR, Imclone); IMC-11F8, (EGFR, Imclone); 니모투주마브(EGFR, YM Bio); 파니투무마브(Panitumumab) (Vectabix) (EGFR, Amgen); 잘루투무마브(Zalutumumab) (HuMaxEGFr) (EGFR, Genmab); CDX-110 (EGFRvIII, AVANT Immunotherapeutics); 아데카투무마브(adecatumumab) (MT201) (Epcam, Merck); 에드레콜로마브(edrecolomab) (Panorex, 17-1A) (Epcam, Glaxo/Centocor); MORAb-003 (폴레이트 수용체 a, Morphotech); KW-2871 (갱글리오사이드 GD3, Kyowa); MORAb-009 (GP-9, Morphotech); CDX-1307 (MDX-1307) (hCGb, Celldex); 트라스투주마브(Trastuzumab) (Herceptin) (HER2, Celldex); 페르투주마브(rhuMab 2C4) (HER2 (DI), Genentech); 아폴리주마브(apolizumab) (HLA-DR 베타쇄, PDL Pharma); AMG-479 (IGF-1R, Amgen); 항-IGF-1R R1507 (IGF1-R, Roche); CP 751871 (IGF1-R, Pfizer); IMC-A12 (IGF1-R, Imclone); BIIB022 (IGF-1R, Biogen); Mik-베타-1 (IL-2Rb (CD122), Hoffman LaRoche); CNTO 328 (IL6, Centocor); 항-KIR (1-7F9) (킬러 세포 Ig형 수용체(KIR), Novo); Hu3S193 (Lewis (y), Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research); hCBE-11 (LTβR, Biogen); HuHMG1 (MUC1, Antisoma/NCI); RAV12 (N-연결된 탄수화물 에피토프, Raven); CAL (파라티로이드 호르몬-관련 단백질(PTH-rP), University of California); CT-011 (PD1, CureTech); MDX-1106 (ono-4538) (PD1, Medarex/Ono); Mab CT-011 (PD1, Curetech); IMC-3G3 (PDGFRα, Imclone); 바비투시마브 (포스포타디세린, 페레그린); huJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); muJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); GC1008 (TGFβ (pan) 억제제 (IgG4), Genzyme); 인플릭시마브(Infliximab) (Remicade) (TNFα, Centocor); A27.15 (트랜스페린 수용체, Salk Institute, INSERN WO 2005/111082); E2.3 (트랜스페린 수용체, Salk Institute); 베바시주마브(Bevacizumab) (Avastin) (VEGF, Genentech); HuMV833 (VEGF, Tsukuba Research Lab-WO/2000/034337, University of Texas); IMC-18F1 (VEGFR1, Imclone); IMC-1121 (VEGFR2, Imclone)을 포함한다.

[0431] **B. DVD 분자의 작제:**

[0432] 이원 가변 도메인 면역글로불린 (DVD-Ig) 분자는 2개 상이한 모 mAb 기원의 2개의 상이한 경쇄 가변 도메인(VL)이 직접적으로 탠덤으로 연결되거나 재조합 DNA 기술에 의해 짧은 링커를 통해 연결되고 이어서 경쇄 불변 도메인이 연결되도록 디자인한다. 유사하게, 중쇄는 탠덤으로 연결된 2개의 상이한 중쇄 가변 도메인(VH)에 이어서 불변 도메인 CH1 및 Fc 영역을 포함한다 (도 1a).

[0433] 가변 도메인은 상기된 방법중 어느 하나에 의해 생성된 모 항체로부터 재조합 DNA 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 하나의 양태에서, 가변 도메인은 쥐 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인이다. 또 다른 양태에서, 가변 도메인은 CDR 접목되거나 사람화된 가변 중쇄 또는 경쇄 도메인이다. 하나의 양태에서, 가변 도메인은 사람 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인이다.

[0434] 하나의 양태에서, 제1 및 제2 가변 도메인은 재조합 DNA 기술을 사용하여 서로 직접적으로 연결된다. 또 다른 양태에서, 가변 도메인은 링커 서열을 통해 연결된다. 하나의 양태에서, 2개의 가변 도메인이 연결된다. 3개 이상의 가변 도메인은 또한 직접적으로 또는 링커 서열을 통해 연결될 수 있다. 가변 도메인은 동일한 항원에 결합할 수 있거나 상이한 항원에 결합할 수 있다. 본 발명의 DVD 분자는 수용체의 리간드 결합 도메인, 효소의 활성 도메인과 같은 하나의 면역글로불린 가변 도메인 및 하나의 비-면역글로불린 가변 도메인을 포함할 수 있다. DVD 분자는 또한 2개 이상의 비-Ig 도메인을 포함할 수 있다.

[0435] 링커 서열은 단일 아미노산 또는 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 하나의 양태에서, 링커 서열은 AKTTPKLEEGEFSEAR(서열번호 1); AKTTPKLEEGEFSEARV(서열번호 2); AKTTPKLGG(서열번호 3); SAKTTPKLGG(서열번호 4); SAKTTP(서열번호 5); RADAAP (서열번호 6); RADAAPTVS (서열번호 7); RADAAAAGPGS (서열번호 8); RADAAA(G₄S)₄ (서열번호 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV (서열번호 10); ADAAP (서열번호 11); ADAAPTVSIFPP (서열번호 12); TVAAP (서열번호 13); TVAAPSVFIFPP (서열번호 14); QPKAAP (서열번호 15); QPKAAPSVTLFPP (서열번호

16); AKTTPP (서열번호 17); AKTTPPSVTPLAP (서열번호 18); AKTTAP (서열번호 19); AKTTAPSVYPLAP (서열번호 20); ASTKGP (서열번호 21); ASTKGPSVFPLAP (서열번호 22), GGGGGSGGGSGGGGS (서열번호 23); GENKVEYAPALMALS (서열번호 24); GPAKELTPLKEAKVS (서열번호 25); GHEAAVMQVQYPAS (서열번호 26)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 링커이다. 링커 서열의 선택은 여러 Fab 분자의 결정 구조 분석을 기초로 한다. Fab 또는 항체 분자 구조에서 가변 도메인과 CH1/CL 불변 도메인간에는 천연 유연성 연결이 있다. 당해 천연 연결체는 약 10 내지 12개의 아미노산 잔기를 포함하고, 이중 4 내지 6개의 잔기는 V 도메인의 C-말단으로부터 유래된 것이고 4 내지 6개의 잔기는 CL/CH1 도메인의 N-말단으로부터 유래된 것이다. 본 발명의 DVD Ig는 각각 DVD-Ig의 경쇄 및 중쇄에서 링커로서 CL 또는 CH1의 N-말단의 5 내지 6개의 아미노산 잔기 또는 11개 내지 12개의 아미노산 잔기를 사용하여 제조된다. CL 또는 CH1 도메인의 N-말단 잔기, 특히 처음 5개 내지 6개의 아미노산 잔기는 강한 2차 구조 없이 루프 형태를 취함에 따라서 2개의 가변 도메인간의 유연성 링커로서 작용할 수 있다. CL 또는 CH1 도메인의 N-말단 잔기, 특히 처음 5 내지 6개의 아미노산 잔기는 강한 2차 구조 없이 루프 형태를 취함에 따라서 2개의 가변 도메인간에 유연성 링커로서 작용할 수 있다. CL 또는 CH1 도메인의 N-말단 잔기는 천연 연결의 가변 도메인이고 이들은 Ig 서열의 일부임으로 링커 및 연결부로부터 잠재적으로 유발되는 면역원성을 크게 감소시킨다.

[0436] 또 다른 링커 서열은 임의의 길이의 CL/CH1 도메인의 임의의 서열, 예를 들어, CL/CH1 도메인의 처음 5 내지 12개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있지만 CL/CH1 도메인의 모든 잔기를 포함하지는 않는다. 경쇄 링커는 C_κ 또는 C_λ로부터 비롯될 수 있고; 중쇄 링커는 C_γ1, C_γ2, C_γ3, C_γ4, C_α1, C_α2, C_δ, C_ε, 및 C_μ를 포함하는 임의의 이소형의 CH1으로부터 비롯될 수 있다. 링커 서열은 또한 Ig-형 단백질 (예를 들어, TCR, FcR, KIR)과 같은 기타 단백질; G/S 기본 서열 (예를 들어, G4S 반복체)(서열번호 27); 힌지 영역 유래 서열 및 기타 단백질 기원의 기타 천연 단백질로부터 유래할 수 있다.

[0437] 하나의 양태에서, 불변 도메인은 재조합 DNA 기술을 사용하여 2개의 연결된 가변 도메인에 연결한다. 하나의 양태에서, 연결된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 서열은 중쇄 불변 도메인에 연결하고 연결된 경쇄 가변 도메인을 포함하는 서열은 경쇄 불변 도메인에 연결한다. 하나의 양태에서, 불변 도메인은 각각 사람 중쇄 불변 도메인 및 사람 경쇄 불변 도메인이다. 하나의 양태에서, DVD 중쇄는 추가로 Fc 영역에 연결한다. Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 또 다른 양태에서, Fc 영역은 사람 Fc 영역이다. 또 다른 양태에서, Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD기원의 Fc 영역을 포함한다.

[0438] 또 다른 양태에서, 2개의 중쇄 DVD 폴리펩타이드 및 2개의 경쇄 DVD 폴리펩타이드는 조합되어 DVD-Ig 분자를 형성한다. 표 2는 질환을 치료하기 위해, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 유용한 표적에 대한 예시적인 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열을 열거한다. 하나의 양태에서, 본 발명은 임의의 배향으로 표 2에 열거된 VH 및/또는 VL 영역중 2개 이상을 포함하는 DVD를 제공한다.

표 2

DVD-Ig을 생성하기 위한 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열의 목록

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
28	AB001VH	VH CD20	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQT PGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS A
29	AB001VL	VL CD20 (서열 1)	QIVLSQSPAILSPSPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPG SSPKRWIYATSNLASGVPRFSGSGSGTSYSLTISRVEAE DAATYYCQQTSTNPPTFGGGKLEIKR
30	AB002VH	VH CD3 (서열 1)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQR PGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
31	AB002VL	VL CD3 (서열 1)	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSKVASGVPRFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEINR
32	AB003VH	VH EGFR (서열 1)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSVSSGDYVWTWIR QSPKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQF SLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTTVSS
33	AB003VL	VL EGFR (서열 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTFTISLQF EDIATYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKR
34	AB004VH	VH HER2 (서열 1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSS
35	AB004VL	VL HER2 (서열 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFYSGVPSRFRSGSRSGTDFTLTISLQF EDFATYYCQHYTTPPTFGQGKVEIKR
36	AB005VH	VH RON (서열 1)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYGMDVWGQGTTV TVSS

[0439]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열
			1234567890123456789012345678901234567890
37	AB005VL	VL RON (서열 1)	DVVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGFNVDW YLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYCMQALQTPPWFPGQGTKEIRR
38	AB006VH	VH CD-19 (서열 1)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQR PGQGLEWIGQIWPQDGTNYNGKPKGKATLTADESSSTAY MQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTSTV TVSS
39	AB006VL	VL CD-19 (서열 1)	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQVDYDGD SYLNWY QQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNH FVEKVDAAATYHCQQSTEDPWFPGGGTKLEIKR
40	AB007VH	VH CD-80	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISGGYWGWIQR PPGKLEWIGSFYSSSGNTYINPSLKSQVTISDTSKNQF SLKLNSMTAADTAVYYCVRDRFLFSVGMVYNNWFDVWGP VLVTVSS
41	AB007VL	VL CD-80	ESALTQPPSVSGAPGQKVTISCTGSTSNIGGYDLHWYQQL PGTAPKLLIYDINKRPSGISDRFSGSKSGTAASLAITGLQ TEDEADYYCQSYDSSLNAQVFGGGRRLTVLG
42	AB008VH	VH CD-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYFTFSYWLHWVRQA PGQGLEWIGYINPRNDYTEYNQNFQDKATITADESTNTAY MELSSLRSEDTAFYFCARRDITTFYWGQGTITVTVSS
43	AB008VL	VL CD-22	DIQLTQSPSSLSASVGDRTMSCKSSQSVLYSANHKNYLA WYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIATYYCHQYLSSWTFGGGTKLEIKR
44	AB009VH	VH CD-40	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKLEWVAVISYEESNRYHADSVKGRFTISRDNKITLY LQMNSLRTEDTAVYYCARDGGIAAPGPDYWGQGTITVTVSS
45	AB009VL	VL CD-40	DIVMTQSPSLSLTVPGEPAISCRSSQSLLYSNGNYLDW YLQKPGQSPQVLISLGSNRAAGVDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYCMQARQTPPTFGPGTKVDIR
46	AB010VH	VH IGF1,2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFSYDINWVRQA TGQGLEWMMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDPYYYYYGMVWGQGTITVTVSS

[0440]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
47	AB010VL	VL IGF1,2	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHSWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCETWDTSLSAGRVFGGQKLTVLG
48	AB011VH	VH IGF1R (서열 1)	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSTTLTY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMVWGQGT VTVSS
49	AB011VL	VL IGF1R (서열 1)	DIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQ EDFATYYCLQHNSYPCSFQGTKEIKR
50	AB012VH	VH HGF (서열 1)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNNGWYVLFQYWGQGT LTVSS
51	AB012VL	VL HGF (서열 1)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQANGFPWTFGQGTKEIKR
52	AB013VH	VH c-MET	QVQLQQSGPELVKPGASVKWSCPASGYTFTSYLHWVKKQ RPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPFPKDKATLNVDSSNT AYNLLSSTLSADSAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGT SVYVS
53	AB013VL	VL c-MET	DIMMSQSPSLTVSVGEKVTVSCKSSQSLVTSSQKNYLA WYQQKPKQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLT ITSVKADDLAVYYCQYYAYPWTFGQGTKEIKR
54	AB014VH	VH VEGF (서열 1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQA PGKGLEWVGWINTYTGTEPTAAADFRRFTFSLDTSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGT LTVSS
55	AB014VL	VL VEGF (서열 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKP GKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKEIKR

[0441]

서열 번호	ABT 교유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
56	AB015VH	VH DLL-4 (서열 1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQA PGKGLEWVGYYISPSNGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGLTVTVSS
57	AB015VL	VL DLL-4 (서열 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQSYTGTITFGQGTKEIKR
58	AB016VH	VH NRP1 (서열 1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSEPISWVRQA PGKGLEWVSSITGKNGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGKVKYGMVDVWGQGLTVTVSS
59	AB016VL	VL NRP1 (서열 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQYMSVPIITFGQGTKEIKR
60	AB033VH	VH EGFR (서열 2)	QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS PGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFF KMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSA
61	AB033VL	VL EGFR (서열 2)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRT NGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR
62	AB034VH	VH RON (서열 2)	QVQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSHYWSWVRQP PGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKRVTISVDTSKNQFSL NLSSVTAADTAVYYCARIPNYYDRSGYYPGYWYFDLWGRG TLTVTVSS
63	AB034VL	VL RON (서열 2)	QAVLTQPSLSAPPASASLTCTLRSGFNVDYSYRISWYQQ KPGSPPPYLLRYKSDSDKQSGGVPSRFSGSKDASANAGI LLISGLQSEDEADYYCMIWHSSAWVFGGTKLTVLR
64	AB035VH	VH NRP1 (서열 2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSQISFAGGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARELPYYRMSKVMVDVWGQGLTVTV SS
65	AB035VL	VL NRP1 (서열 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYFSSYLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQYLGSPPTFGQGTKEIKR

[0442]

서열 번호	ABT 교유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
66	AB039VH	VH CD3 (서열 2)	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQR PGQGLEWIGYINPSRGYTNQKFKDKATLTIDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTTLTVSS
67	AB039VL	VL CD3 (서열 2)	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSYSLTISGMEAE DAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINR
68	AB047VH	VH PLGF (서열 1)	QVQLQQSGAELVKPGASVKISKASGYTFDYYINWVKLA PGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAY MQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
69	AB047VL	VL PLGF (서열 1)	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLNLSGMRKSFLLA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTSGSGSDFTLT ISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR
70	AB062VH	VH ErbB3 (서열 1)	QVQLQQWAGLLKPSETLSLTCAVYGGSGSYWWSWIRQP PGKGLEWIGEINHSNSTYNPSLKSRTISVETSKNQFSL KLSSVTAADTAVYCARDKWTWYFDLWGRGTLTVSS
71	AB062VL	VL ErbB3 (서열 1)	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNLYA WYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFTSGSGSDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRFTFGGQTKVEIKR
72	AB063VH	VH ErbB3 (서열 2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQA PGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS
73	AB063VL	VL ErbB3 (서열 2)	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDITNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSDFTFTISSLQP EDIATYNCQQCFNPFITFGQGTREIKR
74	AB067VH	VH ErbB3 (서열 3)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQA PGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRADDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTTLTVTVSS
75	AB067VL	VL ErbB3 (서열 3)	QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSSDVGSYNVWSWYQQ HPGKAPKLLIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG

[0443]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
76	AB069VH	VH DLL4 (서열 2)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIHWMKQA PGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFTTDTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS
77	AB069VL	VL DLL4 (서열 2)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWF QQKPGQPPKLLIYAASNQSGVDPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQSKVEFWTFGGGTKVEIKR
78	AB070VH	VH VEGF (서열 2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQA PGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGLTVTVSS
79	AB070VL	VL VEGF (서열 2)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQSYTTPPTFGGGTKVEIKR
80	AB071VH	VH VEGF (서열 3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQA PGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGLTVTVS S
81	AB071VL	VL VEGF (서열 3)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQVIRRLAWYQQKP GKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQSNSTPLTFGGGTKVEIKR
82	AB072VH	VH DLL4 (서열 3)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQK PGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFDYWGQGTTLTVSS
83	AB072VL	VL DLL4 (서열 3)	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNLAWYQQKP GNAPRLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTITSLQT EDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLELKR
84	AB073VH	VH DLL4 (서열 4)	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWKQS NGKSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKKATLTVDKSSSTAY MQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYGCGCFDYWGQGTTLTVSS
85	AB073VL	VL DLL4 (서열 4)	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQE KPDHLFTGLIGTNNRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGA QTEDEAIYFCALWYSNHWFVGGGTKLTVLG

[0444]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
86	AB074VH	VH PLGF (서열 2)	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQS PGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKSVFF KMNSLQANDTGIYYCARYRFYGM DYWGQGSTVTVSS
87	AB074VL	VL PLGF (서열 2)	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFQWYQQKP GNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQDYTLTISLQT EDVATYYCQYWPSTPWFPGGGTKLEIKR
88	AB075VH	VH IGF1R (서열 2)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIHWVRQA PGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLSRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTITVTVSS
89	AB075VL	VL IGF1R (서열 2)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRYATWYQQKPG QAPILVIYGENKRPSPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYYCKSRDGSQHLVFGGGTKLTVLG
90	AB077VH	VH IGF1R (서열 3)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQA PGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNANKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGM DVWGQGTITVTVSS
91	AB077VL	VL IGF1R (서열 3)	EIVLTQSPGTLSPVSPGERATLSCRASQSIGSSLHWYQQKP GQAPRLLIKYSQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIKR
92	AB079VH	VH HGF (서열 2)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTTYWMHWVRQM PGKGLEWMGEINPTNGHTNYNPSFQGQVTISADKSI STAY LQWSSSLKASDTAMYYCARNYVGSIFDYWGQGTITVTVSS
93	AB079VL	VL HGF (서열 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSYVSWYQQKP GKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQSYNYPYTFGQGTKLEIKR
94	AB080VH	VH HER2 (서열 2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQA PGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTITVTVSS
95	AB080VL	VL HER2 (서열 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSIGVAVYQQKP GKAPKLLIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQYIYIPYTFGQGTKVEIKR

[0445]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
96	AB107VH	VH CD3 (서열 3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMNWVRQA PGKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVDKSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARSGYGSDWYFDVWGQGTTLVTV SS
97	AB107VL	VL CD3 (서열 3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKP GKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFRSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKEIKR
98	AB108VH	VH CD3 (서열 4)	EVQLLESVGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSNYSVWFAYWGQGT LTVSS
99	AB108VL	VL CD3 (서열 4)	ELVVTQEPSTLVSPGGTITLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCALWYNLWVFGGGTKLTVLG
100	AB110VH	VH mCD3	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQA PGRGLESVAYITSSINIKYADAVKGRFTVSRDANKLLF LQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS
101	AB110VL	VL mCD3	DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCAQASQDIRNYLNWYQQKP GKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFRSGSGSGRDSFTISSLES EDIGSYCQQYYNYPWTFGGGTKEIKR
102	AB111VH	VH CD19 (서열 2)	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSEGTYYNSALKSRLTIKDNSKSKVP LKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTS S
103	AB111VL	VL CD19 (서열 2)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKTLNMYQQKP DGTVKLLIYHTSRHSGVPSRFRSGSGSGTDYSLTISNLEQ EDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITR
104	AB112VH	VH CD19 (서열 3)	EVQLQESGPGLVKPGASVKISKASGYAFSSSWMNWVIQR PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSSTAY MQLSSLTSDSAVYFCARSGFITTVLDFDYWGQGTTLTVS S

[0446]

서열 번호	ABT 고유 ID	단백질 영역	서열 1234567890123456789012345678901234567890
105	AB112VL	VL CD19 (서열 3)	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDTFGISFMNWF QQKPGQPPKLLIHAASNQSGVPSRFRSGSGSGTDFSLNIH PMEEDDSAMYFCQQSKEVPFTFGSGTKLEIKR
106	AB114VH	VH mCD19	EVQLQQSGAELVRPGTSVKLSCKVSGDTITFYMHFVKQR PGQGLEWIGRIDPEDESTKYSEKFNKATLTADTSSNTAY LKLSSLTSEDATYFCIYGGYFDYWGQGMVTVSS
107	AB114VL	VL mCD19	DIQMTQSPASLSTSLGETVTIQCQASEDIYSGLAWYQQKP GKSPQLLIYGASDLQDGVPSRFRSGSGSGTQYSLKITSMT EDEGVYFCQQGLTYPRTFGGGTKEIKR

[0447]

[0448]

특정 표적에 결합할 수 있는 특이적 DVD-Ig 분자 및 이를 제조하는 방법의 상세한 설명은 하기의 실험부에서 제공된다.

[0449]

C. DVD 단백질의 제조

[0450]

본 발명의 결합 단백질은 당업계에서 공지된 임의의 다수의 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포로부터 발현되고 여기서, DVD 중쇄 및 DVD 경쇄를 암호화하는 발현 벡터는 표준 기술에 의해 숙주 세포로 형질감염된다. "형질감염"이란 용어의 다양한 형태는 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포에 외인성 DNA를 도입시키는데 일반적으로 사용되는 다양한 기술, 예컨대 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-텍스트란 형질감염 등을 포함하

는 것으로 간주한다. 본 발명의 DVD 단백질은 원핵생물 숙주 세포 또는 진핵생물 숙주 세포에서 발현시킬 수 있지만, 진핵생물 예를 들어, 포유동물 숙주 세포에서의 DVD 단백질의 발현이 바람직한데, 그 이유는 이러한 진핵생물 세포(특히 포유동물 세포)가 적당한 폴딩을 이루어 면역학적 활성인 DVD 단백질을 회합(assembly)하여 분비하는데 원핵생물 세포보다 더 적합하기 때문이다.

[0451] 본 발명의 재조합 항체를 발현하기에 바람직한 포유동물 숙주 세포에는 중국 햄스터 난소(CHO 세포)(예컨대, R.J.Kaufman and P.A.Sharp(1982) Mol.Biol. 159:601-621에 기술된 바와 같은 DHFR 선택성 마커와 함께 사용된, Urlaub and Chasin(1980) Proc.Natl.Acad.Sci. USA 77:4216-4220에 기술된 dhfr-CHO 세포), NSO 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 및 PER.C6 세포가 있다. DVD 단백질을 암호화하는 재조합 발현 벡터가 포유동물 숙주 세포에 도입되면, DVD 단백질은 숙주 세포에서 DVD 단백질이 발현되기에 또는 바람직하게는 숙주 세포가 증식되는 배양 배지로 DVD 단백질이 분비되기에 충분한 시간 동안 숙주 세포를 배양하여 생산한다. DVD 단백질은 표준 단백질 정제법을 사용하여 배양 배지로부터 회수할 수 있다.

[0452] 본 발명의 DVD 단백질의 재조합 발현을 위해 바람직한 시스템에서, DVD 중쇄 및 DVD 경쇄 둘다를 암호화하는 재조합 발현 벡터는 인산칼슘 매개 형질감염에 의해 dhfr-CHO 세포로 도입된다. 재조합 발현 벡터내에서, DVD 중쇄 및 경쇄는 CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 인자에 각각 작동적으로 결합되어 상기 유전자의 높은 전사율을 유도한다. 또한, 재조합 발현 벡터는 DHFR 유전자를 보유하며, 이 유전자는 메토타렉세이트 선별/증폭을 통해 상기 벡터로 형질감염된 CHO 세포를 선별할 수 있게 해준다. 선별된 형질전환 숙주 세포는 DVD 중쇄 및 경쇄를 발현할 수 있도록 배양하고, 이러한 배양 배지로부터 완전한 DVD를 회수한다. 재조합 발현 벡터 제조, 숙주 세포 형질감염, 형질전환체 선별, 숙주 세포 배양 및 배양 배지로부터 DVD의 회수에는 표준 분자 생물학 기술을 사용한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 숙주 세포를 본 발명의 DVD 단백질이 합성될 때까지 적당한 배양 배지에서 배양하여 본 발명의 DVD 단백질을 합성하는 방법을 제공한다. 이 방법은 추가로 배양 배지로부터 DVD 단백질을 분리하는 단계를 포함할 수 있다.

[0453] DVD-Ig의 중요한 특징은 이것이 통상적인 항체와 유사한 방법으로 제조되고 정제될 수 있다는 것이다. DVD-Ig의 제조는 목적하는 이원-특이적 활성을 갖는 균질의 단일 주요 생성물을 유도하고 불변 영역의 임의의 서열의 변형 또는 임의의 종류의 화학적 변형이 필요 없다. "이특이적", "다특이적" 및 "다특이적 다가"의 완전한 길이의 결합 단백질을 제조하기 위해 이전에 기재된 방법은 단일의 주요 생성물을 유도하지 못하고 대신 어셈블리된 불활성, 단일 특이적, 다특이적, 다가, 완전한 길이의 결합 단백질 및 다가의 완전한 길이의 결합 단백질 및 상이한 결합 부위가 조합된 다가의 완전한 길이의 결합 단백질을 유도한다. 일례로서, 문헌[참조:Miller 및 Presta (PCT 공보 W02001/077342(A1))에 기재된 디자인을 기초로, 16개의 가능한 중쇄 및 경쇄의 조합이 있다. 결과적으로 단백질의 단지 6.25%만이 목적하는 활성 형태에 있을 가능성이 있으며, 다른 15개 조합과 비교하여 주요 생성물 또는 단일 1차 생성물이 아니다. 전형적으로 대규모 제조에 사용되는 표준 크로마토그래피 기술을 사용한 불활성 및 부분 활성 형태의 단백질로부터 완전한 활성 형태의 단백질의 분리는 아직 입증되어야만 한다.

[0454] 놀랍게도, 본 발명의 "이원 특이적 다가 완전한 길이의 결합 단백질"의 디자인은 주로 목적하는 "이원-특이적 다가의 완전한 길이의 단백질"로 어셈블리하는 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 유도한다.

[0455] 어셈블리되고 발현된 이원 가변 도메인 면역글로불린 분자중 50% 이상, 바람직하게는 75% 이상 및 보다 바람직하게는 90% 이상은 목적하는 이원-특이적 4가 단백질이다. 본 발명의 당해 측면은 특히, 본 발명의 상업적 용도를 증진시킨다. 따라서, 본 발명은 "이원-특이적 4가 완전한 길이의 결합 단백질"의 단일 주요 생성물을 유도하는 단일 세포에서 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 발현시키기 위한 방법을 포함한다.

[0456] 본 발명은 단일 세포에서 "이원 특이적 4가의 완전한 길이의 결합 단백질"의 "주요 생성물"을 유도하는, 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 발현시키기 위한 바람직한 방법을 제공하고 여기서, "주요 생성물"은 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 포함하는 50% 초과 모든 어셈블리된 단백질이다.

[0457] 본 발명은 단일 세포에서 "이원 특이적 4가의 완전한 길이의 결합 단백질"의 "주요 생성물"을 유도하는, 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 발현시키기 위한 바람직한 방법을 제공하고 여기서, "주요 생성물"은 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 포함하는 75% 초과 모든 어셈블리된 단백질이다.

[0458] 본 발명은 단일 세포에서 "이원 특이적 4가의 완전한 길이의 결합 단백질"의 "주요 생성물"을 유도하는, 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 발현시키기 위한 바람직한 방법을 제공하고 여기서, "주요 생성물"은 이원 가변 도메인 경쇄 및 이원 가변 도메인 중쇄를 포함하는 90% 초과 모든 어셈블리된 단백질이다.

[0459] **II. 유도체화된 DVD 결합 단백질:**

[0460] 일 양태는 본 발명의 결합 단백질이 유도체화되거나 또는 다른 기능성 분자(예컨대, 다른 펩타이드 또는 단백질)에 결합된 표지된 결합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 표지된 결합 단백질은 본 발명의 결합 단백질(화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 연합 등에 의해)을 하나 이상의 다른 분자 실체, 예컨대 다른 항체(예, 이특이적 항체 또는 이중항체), 검출성 제제, 세포독성제, 약제 및/또는 다른 분자와 결합 단백질의 연합을 매개할 수 있는 단백질이나 펩타이드(예컨대, 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그) 등에 기능적으로 연결시켜 수득할 수 있다.

[0461] 본 발명의 결합 단백질이 유도체화될 수 있는 유용한 검출성 제제에는 형광 화합물이 포함된다. 검출성 형광 제제의 예에는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설폰일 클로라이드, 피코에리트린 등이 있다. 또한, 결합 단백질은 검출성 효소, 예컨대 알칼리성 포스파타제, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 글루코스 옥시다제 등에 의해 유도체화될 수 있다. 결합 단백질이 검출성 효소로 유도체화된 경우에는, 효소가 검출성 반응 산물을 생산하기 위해 사용하는 추가 시약을 첨가하여 검출한다. 예를 들어, 검출성 제제 서양고추냉이 퍼옥시다제가 존재하는 경우, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출가능한 발색 반응 생성물을 유도한다. 결합 단백질은 또한 비오틴으로 유도체화될 수 있고, 이 경우 아비딘이나 스트렙타비딘 결합의 간접 측정을 통해 검출한다.

[0462] 본 발명의 다른 양태는 결정화된 결합 단백질, 및 이러한 결정을 포함하는 제형 및 조성물을 제공한다. 일 양태에서, 결정화된 결합 단백질은 이에 대응하는 가용성 결합 단백질보다 생체내 반감기가 더 길다. 또 다른 양태에서, 결합 단백질은 결정화 후 생물학적 활성을 유지한다.

[0463] 본 발명의 결정화된 결합 단백질은 당업계에서 공지되어 있고 본원에 참조로서 인용된 WO 02072636에 개시된 바와 같이 생산할 수 있다.

[0464] 본 발명의 다른 양태는 항체 또는 이의 항원 결합부가 하나 이상의 탄수화물 잔기를 포함하는 당화된 결합 단백질을 제공한다. 생체내 생산된 초기 단백질은 해독후 변형으로 알려진 추가 프로세싱으로 처리될 수 있다. 구체적으로, 당(글리코실) 잔기는 당화로 알려진 방법에 의해 효소적으로 첨가될 수 있다. 그 결과 수득되는 공유 결합된 올리고사카라이드 측쇄를 보유한 단백질은 당화된 단백질 또는 당단백질로서 공지되어 있다. 항체는 가변성 도메인 뿐만 아니라 Fc 도메인에 하나 이상의 탄수화물 잔기를 갖는 당단백질이다. Fc 도메인내 탄수화물 잔기는 Fc 도메인의 이펙터 기능에 중요한 효과를 나타내고 항체의 항원 결합 또는 반감기에 최소의 효과를 나타낸다(R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* **21** (2005), pp. 11 - 16). 대조적으로, 가변성 도메인의 당화는 항체의 항원 결합 활성에 효과를 가질 수 있다. 가변성 도메인내 당화는 항체 결합 친화성에 대해 음성 효과를 나타낼 수 있고 이는 입체 장애때문이거나(Co, M.S., et al., *Mol. Immunol.* (1993) 30:1361- 1367), 항원에 대한 친화성을 증가시키기 때문이다(Wallick, S.C., et al., *Exp. Med.* (1988) 168:1099-1109; Wright, A., et al., *EMBO J.* (1991) 10:2717 2723).

[0465] 본 발명의 한 측면은 결합 단백질의 O- 또는 N- 결합된 당화 부위가 돌연변이된 당화 부위 돌연변이체를 제조하는 것에 관한 것이다. 당업자는 널리 공지된 표준 기술을 사용하여 당해 돌연변이체를 제조할 수 있다. 생물학적 활성을 유지하지만 결합 활성이 증가되거나 감소된 당화 부위 돌연변이체는 본 발명의 또 다른 목적이다.

[0466] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합부의 당화는 변형된다. 예를 들어, 당화되지 않은 항체가 제조될 수 있다(즉, 항체는 당화되어 있지 않다). 항원에 대한 항체의 특이성을 증가시키기 위해 당화가 변형될 수 있다. 당해 당화 변형은 예를 들어, 항체 서열내 하나 이상의 당화 부위를 변형시킴에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산이 치환되어 하나 이상의 가변 영역 당화 부위가 제거됨으로써 그 부위에서의 당화가 제거된다. 당해 당화 제거는 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시킬 수 있다. 당해 방법은 문헌[PCT Publication WO2003016466A2, and U.S. Pat. Nos. 5,714,350 and 6,350,861]에 상세하게 추가로 기재되어 있고, 상기 문헌들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다.

[0467] 또한, 본 발명의 변형된 결합 단백질은 푸코실 잔기의 양이 감소된 저푸코실화된 항체(문헌참조: Kanda, Yutaka et al., *Journal of Biotechnology* (2007), 130(3), 300-310) 또는 GlcNAc 구조의 2등분이 증가된 항체와 같은 변형된 유형의 당화를 가질 수 있다. 당해 변형된 당화 패턴은 항체의 ADCC 활성을 증가시키는 것으로 입증되었다. 당해 탄수화물 변형은 예를 들어, 변형된 당화 기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현시켜 달성될 수 있다. 변형된 당화 기구를 갖는 세포는 당업계에 보고되어 있고 본 발명의 재조합 항체를 발현시켜 변형된 당화를 갖는 항체를 제조하기 위한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들면, Shields, R. L. et al. (2002)

J. Biol. Chem. 277:26733-26740; Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-1, 및 European Patent No: EP 1,176,195; PCT Publications WO 03/035835; WO 99/54342 80을 참조하고, 상기 문헌들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다.

[0468] 단백질 당화는 당해 단백질의 아미노산 서열, 및 단백질이 발현되는 숙주 세포에 따라 달라진다. 다른 유기체는 다른 당화 효소(예컨대, 글리코실트랜스퍼라제 및 글리코시다제)를 생산하고, 이용할 수 있는 기질(뉴클레오타이드 당)이 다를 수 있다. 이러한 요인으로 인해, 단백질 당화 패턴 및 글리코실 잔기의 조성은 특정 단백질이 발현되는 숙주계에 따라 다를 수 있다. 본 발명에 유용한 글리코실 잔기는 글루코스, 갈락토스, 만노스, 퓨코스, n-아세틸글루코사민 및 시알산 등을 이에 국한됨이 없이 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 이러한 당화된 결합 단백질은 당화 패턴이 사람이라도 글리코실 잔기를 포함하는 것이 바람직하다.

[0469] 당업자에게 공지된 바와 같이, 상이한 단백질 당화는 상이한 단백질 특징을 제공할 수 있다. 예를 들어, 효모와 같은 미생물 숙주에서 생산되고 효모 내인성 경로를 이용하여 당화된 치료 단백질의 효능은 CHO 세포주와 같은 포유동물 세포에서 발현된 동일 단백질 효능에 비해 저하될 수 있다. 이러한 당단백질은 또한 사람 중에서 면역원성일 수 있고 투여 후 생체내 반감기가 감소될 수 있다. 사람 및 다른 동물에 존재하는 특정 수용체는 특정 당화 잔기를 인식하고 혈류로부터 그 단백질의 신속 제거를 촉진할 수 있다. 다른 부작용으로, 단백질 폴딩, 용해성, 프로테아제에 대한 민감성, 트래픽킹(trafficking), 수송, 구획화, 분비, 다른 단백질이나 인자에 의해 인식, 항원성 또는 알레르기원성 등의 변화를 포함할 수 있다. 따라서, 당업자는 특정 조성과 당화 패턴을 가진 치료 단백질, 예컨대 사람 세포 또는 의도된 피검체 동물의 중 특이적 세포에서 생산되는 것과 동일하거나 적어도 유사한 당화 조성 및 패턴을 가진 치료 단백질을 선호할 수 있다.

[0470] 숙주 세포와 상이한 당화된 단백질의 발현은 숙주 세포의 유전자 변형을 통해 이중 당화 효소를 발현하도록 함으로서 획득될 수 있다. 사람 단백질 당화를 나타내는 항체 또는 항원 결합부는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 당업자라면 제조할 수 있다. 예를 들어, 효모 균주는 비자연발생의 당화 효소를 발현하도록 유전자 변형되어, 이 효모 균주에서 생산된 당화된 단백질(당단백질)이 동물 세포, 특히 사람 세포에서 생산된 것과 동일한 단백질 당화가 획득된 바 있다(미국 특허 출원 20040018590 및 20020137134 및 PCT 공개공보 WO2005100584 A2).

[0471] 결합 단백질 외에도, 본 발명은 또한 본 발명의 당해 결합 단백질에 특이적인 항-이디오타입(항-Id) 항체에 관한 것이다. 항-Id 항체는 일반적으로 또 다른 항체의 항원 결합 영역과 연합된 유일한 결정인자를 인지하는 항체이다. 항-Id는 결합 단백질 또는 CDR 함유 영역으로 동물을 면역화시켜 제조될 수 있다. 면역화된 동물은 면역화 항체의 이디오타입 결정인자를 인지하고 이에 응답하여 항-Id 항체를 생산한다. 이는 DVD-Ig 분자로 2개 이상의 모 항체를 혼입하여 항-이디오타입 항체를 제조하기가 수월하고 당업계에 널리 공지된 방법(예를 들어, BIAcore, ELISA)에 의해 결합 연구를 확인하여 각각의 모 항체의 이디오타입에 대해 특이적인 항-이디오타입 항체가 또한 DVD-Ig와 관련하여 당해 이디오타입(예를 들어, 항원 결합 부위)을 인지함을 입증하기가 수월해짐은 명백하다. DVD-Ig의 2개 이상의 항원 결합부 각각에 대해 특이적인 항-이디오타입 항체는 환자 혈청에서 사람 DVD-Ig의 DVD-Ig 농도를 측정하기 위해 이상적인 시약을 제공한다. DVD-Ig 농도 분석은 "샌드위치 분석 ELISA 포맷"을 사용하여 확립될 수 있고 여기에 사용되는 제1 항원 결합 영역에 대한 항체는 고형상(예를 들어, BIAcore 칩, ELISA 플레이트 등)상에 피복되고 세정 완충액으로 세정되고, 혈청 샘플로 항온처리하고 또 다른 세정 단계를 수행하고 궁극적으로 또 다른 항원 결합 부위에 대한 또 다른 항-이디오타입 항체와 항온처리하고 그 자체를 결합 반응의 정량을 위해 효소로 표시시킨다. 하나의 양태에서, 2개 이상의 상이한 결합 부위를 갖는 DVD-Ig에 대해, 최외곽 부위(불변 영역으로부터 가장 원거리 및 근거리)에 대한 항-이디오타입 항체는 사람 혈청에서 DVD-Ig 농도를 결정하는 것을 도와줄 뿐만 아니라 생체내 분자의 통합성을 입증한다. 각각의 항-Id 항체는 또한 또 다른 동물에서 면역 반응을 유도하기 위한, 소위 항-항-Id 항체를 제조하는 "면역원"으로서 사용될 수 있다.

[0472] 또한, 목적하는 단백질은 다양한 당화 효소를 발현하도록 유전자 조작된 숙주 세포의 라이브러리를 사용하여 발현시킬 수 있음을 당업자라면 잘 알고 있을 것이며, 이에 따라 상기 라이브러리의 구성 숙주 세포는 변형된 당화 패턴을 가진 당해의 단백질을 생산한다. 그 다음, 당업자는 새로운 특정 당화 패턴을 가진 당해의 단백질을 선별하여 분리할 수 있다. 하나의 양태에서, 특별하게 선별된 신규 당화 패턴을 가진 단백질은 생물학적 성질이 개선되거나 변경된 단백질인 것이 바람직하다.

[0473] **III. DVD-Ig의 용도**

[0474] 2개 이상의 항원에 결합하는 성질이 있다면, 본 발명의 결합 단백질은 통상의 면역분석법, 예컨대 효소 결합된

면역흡착분석법(ELISA), 방사선면역분석법(RIA) 또는 조직 면역조직화학법을 통해 항원(예컨대 혈청이나 혈장과 같은 생물학적 시료에서)을 검출하는데 사용할 수 있다. DVD-Ig는 결합 또는 미결합된 항체의 검출을 촉진시키기 위해 직간접적으로 검출성 물질로 표지화된다. 적당한 검출성 물질에는 각종 효소, 보결분자족, 형광 물질, 발광 물질 및 방사능 물질이 있다. 적당한 효소의 예에는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스터라제가 있고; 적당한 보결분자족 복합체의 예에는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴이 있으며; 적당한 형광 물질의 예에는 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린이 있고; 발광 물질의 예에는 루미놀이 있으며; 적당한 방사능 물질의 예에는 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho 또는 ^{153}Sm 이 있다.

- [0475] 본 발명의 결합 단백질은 시험관내 및 생체내 모두에서 항원의 활성을 중화시킬 수 있다. 따라서, 당해 DVD-Ig를 사용하여, 예를 들어, 항원을 함유하는 세포 배양물에서, 사람 피검체 또는 본 발명의 결합 단백질이 교차 반응하는 항원을 갖는 기타 포유동물 피검체에서 항원 활성을 억제할 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 항원 활성이 해로운 질환 또는 장애를 앓는 피검체에서 항원 활성을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 결합 단백질은 치료 목적을 위해 사람 피검체에 투여될 수 있다.
- [0476] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항원 활성이 해로운 장애"는 장애를 앓는 피검체에서 항원의 존재가 장애의 병리에 관여하거나 장애의 악화에 기여하는 인자이거나 의심되는 것으로 나타나는 질환 및 기타 장애를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 항원 활성이 해로운 장애는 항원 활성의 감소가 장애의 증상 및/또는 진행을 완화시킬 것으로 예상되는 장애이다. 당해 장애는 예를 들어, 장애를 앓는 피검체의 생물학적 유체중에 항원 농도를 증가시켜(예를 들어, 피검체의 혈청, 혈장, 운혈액중의 항원 농도의 증가) 입증될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질로 치료될 수 있는 장애의 비제한적인 예는 하기에서 및 본 발명의 항체의 약제학적 조성물에 관한 부분에서 논의되는 장애를 포함한다.
- [0477] 본 발명의 DVD-Ig는 하나의 항원 또는 다중 항원에 결합할 수 있다. 당해 항원은 본원에 참조로서 인용되는 하기의 데이터베이스에 열거된 표적물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 표적 데이터베이스는 하기와 같은 목록을 포함한다:
- [0478] 치료학적 표적 (<http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp>);
- [0479] 사이토킨 및 사이토킨 수용체 (<http://www.cytokinewebfacts.com/>, <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>, and
- [0480] http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html);
- [0481] 케모킨 (<http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html>);
- [0482] 케모킨 수용체 및 GPCRs (<http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html>, <http://www.gpcr.org/7tm/>);
- [0483] 올팩터리 수용체 (<http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp>);
- [0484] 수용체 (<http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm>);
- [0485] 암 표적 (<http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi>);
- [0486] 잠재적 항체 표적으로서 분비된 단백질 (<http://spd.cbi.pku.edu.cn/>);
- [0487] 단백질 키나제 (<http://spd.cbi.pku.edu.cn/>), 및
- [0488] 사람 CD 마커 (http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf) 및 (Zola H, 2005 CD molecules 2005: human cell differentiation molecules Blood, 106:3123-6).
- [0489] DVD-Ig는 효능/안정성을 증진시키고/시키거나 환자의 적용 범위를 증가시키기 위해 2개의 상이한 표적을 동시에 차단시키는 치료제로서 유용하다. 당해 표적은 가용성 표적 (TNF) 및 세포 표면 수용체 표적 (VEGFR 및 EGFR)을 포함할 수 있다. 이것은 또한 암 치료를 위해 종양 세포와 T세포(Her2 및 CD3)간에, 또는 자가면역/이식을 위해 자가반응성 세포와 이펙터 세포간에 또는 임의의 특정 질환에서 발병 세포를 제거하기 위한 임의의 표적 세포와 이펙터 세포간에 재지시된 세포독성을 유도하는데 사용될 수 있다.

- [0490] 추가로, 동일한 수용체상에 2개의 상이한 에피토프들을 표적화하도록 디자인되는 경우, DVD-Ig는 수용체 클러스터링 및 활성화를 유도하기 위해 사용될 수 있다. 이것은 효능성 및 길항성 항-GPCR 치료제를 제조하는데 이득일 수 있다. 이 경우에, DVD-Ig를 사용하여 클러스터링/시그널 전달(2개의 세포 표면 분자) 또는 시그널 전달(하나의 분자상)을 위해 하나의 세포에 대해 2개의 상이한 에피토프들을 표적화할 수 있다. 유사하게, DVD-Ig 분자는 CTLA-4 연결, 및 CTLA-4 세포외 도메인의 2개의 상이한 에피토프들(또는 2개 카피의 동일한 에피토프)을 표적화함에 의한 음성 시그널을 유발하여 면역 반응을 하향 조절하도록 디자인될 수 있다. CTLA-4는 다수의 면역학적 장애의 치료를 위해 임상적으로 유효하다. CTLA-4/B7은 세포 주기 진행, IL-2 생성 및 활성화 후 T 세포의 증식을 약화시킴에 의해 T 세포 활성화를 음성으로 조절하고 CTLA-4 (CD152) 관여는 T 세포 활성화를 하향 조절할 수 있고 면역 내성의 유도를 촉진시킬 수 있다. 그러나, CTLA-4의 효능성 항체 관여에 의해 T 세포 활성화를 약화시키는 전략은 CTLA-4 활성화가 연결을 요구하기 때문에 성공적이지 못하였다. CTLA-4/B7의 분자 상호작용은 결정 구조 분석 (Stamper 2001 Nature 410:608)에 의해 입증된 바와 같이 "경사진 지퍼" 정렬로 있다. 그러나, 항-CTLA-4 모노클로날 항체를 포함하는, 현재 시판되는 CTLA-4 결합 시약의 어떠한 것도 연결 성질을 갖지 않는다. 이러한 문제를 해결하기 위한 여러 시도가 있었다. 한 경우에, 세포 구성원 결합 단일쇄 항체가 제조되었고 마우스에서 동형접합성 거부를 억제하였다 (Hwang 2002 JI 169:633). 별도의 경우에, CTLA-4에 대한 인공 APC 표면 연결된 단일쇄 항체를 제조하고 T세포 반응을 약화시키는 것으로 입증되었다(Griffin 2000 JI 164:4433). 2개의 경우에, CTLA-4 연결은 인공 시스템에서 막 결합 항체를 밀접하게 국소화시킴으로써 달성되었다. 당해 실험은 CTLA-4 음성 시그널 전달에 의해 면역을 하향조절한다는 개념의 증거를 제공하지만 이들 보고에 사용되는 시약은 치료학적 용도로서 적합하지 않다. 이에 대해, CTLA-4 연결은 CTLA-4 세포외 도메인의 2개의 상이한 에피토프들(또는 2개 카피의 동일한 에피토프)에 표적화되는 DVD-Ig 분자를 사용함에 의해 달성될 수 있다. 추론적으로 IgG의 2개의 결합 부위간의 거리는 약 150-170Å으로서 CTLA-4의 활성 연결(2개의 CTLA-4 동종이량체간에 30 내지 50Å)에 대해서 너무 크다. 그러나, DVD-Ig(하나의 암)상의 2개의 결합 부위간의 거리는 30 내지 50Å의 범위로서 훨씬 짧고 CTLA-4의 적당한 연결을 허용한다.
- [0491] 유사하게, DVD-Ig는 2개의 상이한 세포 표면 수용체 복합체의 구성원(예를 들어, IL12-R 알파 및 베타)을 표적화할 수 있다. 추가로, DVD-Ig는 CR1 및 가용성 단백질/병원체를 표적화하여 표적 가용성 단백질/병원체의 신속한 제거를 구동시킬 수 있다.
- [0492] 또한, 본 발명의 DVD-Ig는 세포내 전달(내재화 수용체 및 세포내 분자를 표적화하는) 또는 뇌 내부로의 전달(혈뇌 장벽을 통과하기 위해 트랜스페린 수용체 및 CNS 질환 매개체를 표적화)을 포함하는, 조직-특이적 전달(국소 PK가 증진됨에 따라 효능을 보다 증진시키고/시키거나 독성을 저하시키기 위한 조직 마커 및 질환 매개체를 표적화함)을 위해 사용될 수 있다. DVD-Ig는 또한 항원의 비중화 에피토프에 결합함으로써 특정 위치로 항원을 전달하고 또한 항원의 반감기를 증가시키는 캐리어 단백질로서 작용할 수 있다. 또한, DVD-Ig는 환자에게 이식된 의료 장치에 물리적으로 연결되거나 이들 의료 장치를 표적화하도록 디자인될 수 있다(문헌참조: Burke, Sandra E.; Kuntz, Richard E.; Schwartz, Lewis B., Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. Advanced Drug Delivery Reviews (2006), 58(3), 437-446; Surface coatings for biological activation and functionalization of medical devices, Hildebrand, H. F.; Blanchemain, N.; Mayer, G.; Chai, F.; Lefebvre, M.; Boschin, F., Surface and Coatings Technology (2006), 200(22-23), 6318-6324; Drug/ device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis, Wu, Peng; Grainger, David W., Biomaterials (2006), 27(11), 2450-2467; Mediation of the cytokine network in the implantation of orthopedic devices., Marques, A. P.; Hunt, J. A.; Reis, Rui L., Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine (2005), 377-397). 간략하게, 적당한 유형의 세포를 의학적 이식체 부위에 지시함으로써 정상적인 조직 기능을 치유하고 회복시킬 수 있다. 또한, 매개체(사이토킨을 포함하지만 이에 제한되지 않음)의 역제는 커플링된 DVD에 의한 장치 이식 즉시 또는 장치에 표적화되는 즉시 제공된다. 예를 들어, 스텐트는 차단된 동맥을 청소하고 심근으로의 혈류를 개선시키기 위해 개재 심장학에서 수년동안 사용되어 왔다. 그러나, 통상적인 노출된 금속 스텐트는 몇몇 환자에서 재발협착증(처리된 영역에서 동맥의 재협소화)을 일으켜 혈액 응고를 유발할 수 있는 것으로 공지되어 있다. 최근에, 항-CD34 항체 피복된 스텐트가 보고되었고 이는 혈액 전반에 걸쳐 순환하는 내피 선조 세포(EPC)를 포획함으로써 인해 발생하는 혈액 응고를 방지하고 재발협착증을 감소시킨다. 내피 세포는 혈관을 따라 존재하여 혈류를 원활하게 하는 세포이다. EPC는 스텐트의 경표면에 부착하여 연한 층을 형성하고 치유를 촉진시킬 뿐만 아니라 이전에 스텐트의 사용과 연관된 합병증인 재발협착증 및 혈액 응고를 방지한다 (Aoji et al. 2005 J Am Coll Cardiol. 45(10):1574-9). 스텐트를 필요로 하는 환자에 대한 성과를 개선시킬 뿐만 아니라 심혈관 우회 수술을 필요로 하는 환자라도 관련이 있다. 예를 들어, 항-EPC 항체로 피복된 보죽 혈관(인공 동맥)은 우회 수술 이식을 위해 환자 다리 또는 팔로부

터 동맥을 사용할 필요가 없다. 이것은 수술 및 마취 시간을 감소시키고 이어서 관상 수술 사망을 감소시킬 것이다. DVD-Ig는 세포 보강을 촉진시키는 이식된 장치상에 피복된 단백질(또는 지질 및 폴리사카라이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 종류의 에피토프) 뿐만 아니라 세포 표면 마커(CD34와 같은)에 결합되도록 하는 방식으로 디자인된다. 당해 방법은 또한 일반적으로 기타 의학적 이식체에 적용될 수 있다. 또한, DVD-Ig는 의료 장치에 피복될 수 있고 이식 및 장치로부터 모든 DVD가 방출되는 즉시(또는 이미 로딩된 DVD-Ig의 노화 및 변성을 포함하는 추가의 신선한 DVD-Ig를 필요로 할 수 있는 임의의 기타 요구시), 당해 장치는 신선한 DVD-Ig를 환자에게 전신 투여하여 재로딩될 수 있고 이때, DVD-Ig는 목적하는 표적(사이토킨, 세포 표면 마커(예를 들어, CD34)등)에 결합하도록 디자인되고 이는 장치상에 피복된 표적(지질, 폴리사카라이드 및 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 종류의 단백질, 에피토프를 포함함)에 대한 한 세트의 결합 부위와 다른 결합 부위를 갖는다. 당해 기술은 피복된 이식체의 유용성을 연장시키는 잇점을 갖는다.

[0493] **A. 다양한 질환에서 DVD-Ig의 용도**

[0494] 본 발명의 DVD-Ig 분자는 또한 다양한 질환을 치료하기 위한 치료학적 분자로서 유용하다. 당해 DVD 분자는 특정 질환에 관련된 하나 이상의 표적에 결합할 수 있다. 다양한 질환에서 당해 표적의 예는 하기된 바와 같다.

[0495] **1. 사람 자가면역 및 염증 반응**

[0496] 많은 단백질은 일반적인 자가면역 및 염증 반응에 연루되어 있고 다음을 포함한다: C5, CCL1 (I-309), CCL11 (에오타신), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2 / 에오타신-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (내피 단백질 합성화 사이토킨), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK1, IRAK2, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GF11, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1R1, TGFB2R2, TGFB3R3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2, 및 RNF110 (ZNF144). 한 측면에서, 상기 열거된 하나 이상의 표적에 결합할 수 있는 DVD-Ig가 제공된다.

[0497] **2. 천식**

[0498] 알레르기성 천식은 상승된 혈청 IgE 수준 뿐만 아니라 호산구증가증, 배상세포 이형성증, 상피 세포 변화, 기도 과민반응 (AHR), 및 Th2 및 Th1 사이토킨 발현의 존재를 특징으로 한다. 현재 기도 염증이, T세포, B 세포, 호산구, 비만세포 및 대식세포의 복합 상호작용 및 사이토킨 및 케모킨을 포함하는 이들의 분비 매개체의 상호작용을 포함하는, 천식 병리학의 주요 인자인 것으로 광범위하게 수긍되고 있다. 코르티코스테로이드는 오늘날 천식에 대해 가장 중요한 소염 치료제이지만 이의 작용 기작은 비특이적이고 특히 어린 환자 집단에서 안전성 문제가 존재한다. 따라서 보다 특이적이고 표적화된 치료제의 개발이 요구된다. 마우스에서 IL-13이, 호산구 염증과는 무관하게, AHR, 점액 과분비 및 기도 섬유증을 포함하는 천식의 많은 특징을 모방하고 있다는 증거가 증가하고 있다 (Finotto et al., International Immunology (2005), 17(8), 993-1007; Padilla et al., Journal of Immunology (2005), 174(12), 8097-8105).

- [0499] IL-13은 천식과 연관된 병리학적 반응을 유발하는데 주요 역할을 가짐으로서 관련되어 있다. 폐에서 IL-13의 효과를 감소시키는 항-IL-13 모노클로날 항체 치료제 개발은 신규 천식 치료제의 개발을 위해 상당히 전망있는 흥미로운 신규 방법이다. 그러나, 상이한 면역학적 경로의 기타 매개체가 또한 천식 병리에 연루되어 있고 IL-13 뿐만 아니라 이들 매개체를 차단하는 것이 추가의 치료학적 이득을 제공할 수 있다. 당해 표적 쌍은 IL-13, 및 종양 괴사 인자- α (TNF- α)와 같은 프로-염증 사이토키ンを 포함하지만 이에 제한되지 않는다. TNF- α 는 천식에서 염증 반응을 증폭시킬 수 있고 질환 중증도와 관련될 수 있다 (McDonnell, et al., Progress in Respiratory Research (2001), 31(New Drugs for Asthma, Allergy and COPD), 247-250.). 이것은 IL-13 및 TNF- α 둘다의 차단이 특히, 심각한 기도 질환에서 이로온 효과를 가질 수 있음을 시사한다. 바람직한 양태에서, 본 발명의 DVD-Ig는 표적 IL-13 및 TNF α 에 결합하고 천식을 치료하기 위해 사용된다.
- [0500] 염증 및 AHR 둘다가 평가될 수 있는 OVA 유도된 천식 마우스 모델과 같은 동물 모델은 당업계에 공지되어 있고 천식을 치료하는 다양한 DVD-Ig의 능력을 측정하는데 사용될 수 있다. 천식을 연구하기 위한 동물 모델은 문헌 [참조: Coffman, et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879; Lloyd, et al., Advances in Immunology (2001), 77, 263-295; Boyce et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873; and Snibson, et al., Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2005), 35(2), 146-52]에 기재되어 있다. 당해 표적 쌍의 통상적인 안전성 평가 뿐만 아니라, 면역억제 정도에 대한 특이적 시험이 요구될 수 있고 최상의 표적 쌍을 선별하는데 도움이 된다(문헌참조: Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257).
- [0501] 상기된 추론 및 효능 및 안정성에 대한 동일한 평가 모델을 사용함을 기초로, DVD-Ig 분자가 결합할 수 있고 천식을 치료하는데 유용한 기타 표적 쌍을 측정할 수 있다. 하나의 양태에서, 당해 표적은 IL-13과 IL-1베타(IL-1베타는 또한 천식에서 염증 반응에 연루되어 있다); IL-13과 염증에 관여하는 사이토킨과 케모킨, 예를 들어 IL-13과 IL-9; IL-13과 IL-4; IL-13과 IL-5; IL-13과 IL-25; IL-13과 TARC; IL-13과 MDC; IL-13과 MIF; IL-13과 TGF- β ; IL-13과 LHR 효능제; IL-13과 CL25; IL-13과 SPRR2a; IL-13과 SPRR2b; 및 IL-13과 ADAM8을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 하기의 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 천식에 연루된 하나 이상의 표적과 결합할 수 있는 DVD-Ig를 제공한다: CSF1 (MCSF), CSF2 (GM-CSF), CSF3 (GCSF), FGF2, IFN α 1, IFN β 1, IFN γ , 히스타민 및 히스타민 수용체, IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL14, IL15, IL16, IL17, IL18, IL19, KITLG, PDGFB, IL2RA, IL4R, IL5RA, IL8RA, IL8RB, IL12RB1, IL12RB2, IL13RA1, IL13RA2, IL18R1, TSLP, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22, CCL24, CX3CL1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, XCL1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CX3CR1, GPR2, XCR1, FOS, GATA3, JAK1, JAK3, STAT6, TBX21, TGFB1, TNF, TNFSF6, YY1, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, LTB4R, TBAR2, LTBR, 및 키티나제.
- [0502] **3. 류마티스 관절염**
- [0503] 전신성 질환인 류마티스 관절염(RA)은 관절 활막에서의 만성 염증 반응을 특징으로 하고 연골의 퇴화 및 관절 인접 골의 부식과 연관되어 있다. TNF, 케모킨 및 성장 인자를 포함하는 많은 염증 촉진 사이토킨은 환부 관절에서 발현된다. RA의 마우스 모델에 항-TNF 항체 또는 sTNFR 융합 단백질 융합 단백질의 전신성 투여는 소염 및 관절 보호성 인것으로 나타났다. RA 환자에서 TNF의 활성이 정맥내 투여되는 인플릭시마브에 차단된 임상적 연구 (Harriman G, Harper LK, Schaible TF. 1999 Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF α treatment. Ann Rheum Dis 58 Suppl 1:I61-4.)에서, 키메라 항-TNF 모노클로날 항체(mAb)는 TNF가 IL-6, IL-8, MCP-1 및 VEGF의 생산, 면역 및 염증 세포의 관절로의 보강, 혈관형성 및 매트릭스 메탈로프로테이나제-1 및 3의 혈액 수준의 감소를 조절한다는 증거를 제공했다. 류마티스 관절염에서 염증 경로의 보다 나은 이해를 통해 류마티스 관절염에 연루된 기타 치료학적 표적을 동정하게 되었다. 인터류킨-6 길항제, Chugai, Roche에 의해 개발된 IL-6 수용체 항체 MRA(문헌참조: Nishimoto, Norihiro et al., Arthritis & Rheumatism (2004), 50(6), 1761-1769), CTLA4Ig (abatacept, Genovese Mc et al 2005 Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 353:1114-23.), 및 항-B 세포 치료 (rituximab, Okamoto H, Kamatani N. 2004 Rituximab for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 351:1909)와 같은 전망있는 치료제가 지난해에 걸쳐 무작위 조절된 시험에서 이미 시험되었다. 인터류킨-15(치료학적 항체 HuMax-IL15, AMG714, 문헌참조: Baslund, Bo et al., Arthritis & Rheumatism(2005), 52(9), 2686-2692), 인터류킨-17 및 인터류킨-18을 포함하는 기타 사이토킨이 동정되었고

동물 모델에서 이로온 것으로 나타났고 이들 제제의 임상적 시험이 진행중에 있다. 항-TNF와 또 다른 매개체를 병용하는 이원 특이적 항체 치료는 임상적 효능 및/또는 환자 보호에 큰 잠재력을 갖는다. 예를 들어, TNF 및 VEGF 둘다를 차단함으로써 RA의 병생리학에 연루된 염증 및 혈관형성을 잠재적으로 박멸시킬 수 있다. TNF와 IL-18; TNF와 IL-12; TNF와 IL-23; TNF와 IL-1베타; TNF와 MIF; TNF와 IL-17; TNF와 IL-15를 포함하지만 이에 제한되지 않는 RA에 연루된 기타 표적쌍을 특이적 DVD Ig로 차단시키는 것이 또한 고려된다. 이들 표적 쌍에 대한 통상적인 안정성 평가 뿐만 아니라 면역 억제 정도에 대한 특정 시험이 요구될 수 있고 표적 쌍을 선별하는데 도움이 된다(문헌참조: Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257). DVD Ig 분자가 류마티스 관절염 치료를 위해 유용할 것인지의 여부는 콜라겐 유도된 관절염 마우스 모델과 같은 임상전 동물 RA 모델을 사용하여 평가할 수 있다. 기타 유용한 모델은 또한 당업계에 널리 공지되어 있다(문헌참조: Brand DD., Comp Med. (2005) 55(2):114-22). 사람 및 마우스 유사체에 대한 모 항체의 교차 반응성을 기준으로(예를 들어, 사람 및 마우스 TNF, 사람 및 마우스 IL-15 등에 대한 반응성), 마우스 CIA 모델에서 입증 연구는 "일치된 대응 항체" 유래된 DVD-Ig 분자로 수행될 수 있고; 간략하게 2개(또는 그 이상)의 마우스 표적 특이적 항체를 기초로 하는 DVD-Ig는 사람 DVD-Ig 작제에 대해 사용된 모 사람 또는 사람화된 항체의 특성(유사 친화성, 유사 중화 효능, 유사 반감기 등)에 가능한한 정도로 일치될 수 있다

[0504] 4. SLE

[0505] SLE의 면역병리학적 특징은 폴리클로날 B 세포가 활성화되어 글로불린 과다 혈증, 자가항체 생산 및 면역 복합체의 형성이 유도된다는 것이다. 기본적인 비정상적 현상은 T 세포가, 일반화된 T 세포 조절불능으로 인해 막아야 될 B 세포 클론을 억제하지 못한다는 것이다. 또한, B 및 T-세포 상호작용은, 제2 시그널을 개시하는 CD40과 CD40L, B7과 CD28 및 CTLA-4와 같은 공동 자극 분자 뿐만 아니라 여러 사이토킨(예를 들어, IL-10)에 의해 촉진된다. 이들 상호작용은, 면역 복합체 및 아포토시스 물질에 대한 식세포 제거의 손상과 함께 면역 반응을 존속시키고 조직 손상이 유발된다. 하기의 표적이 SLE에 연루될 수 있고 잠재적으로 치료학적 중재를 위한 DVD-Ig 방법(B 세포 표적 치료)을 위해 잠재적으로 사용될 수 있다: CD-20, CD-22, CD-19, CD28, CD4, CD80, HLA-DRA, IL10, IL2, IL4, TNFRSF5, TNFRSF6, TNFSF5, TNFSF6, BLR1, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, ICOSL, IGBP1, MS4A1, RGS1, SLA2, CD81, IFNB1, IL10, TNFRSF5, TNFRSF7, TNFSF5, AICDA, BLNK, GALNAC4S-6ST, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, IL10, IL11, IL4, INHA, INHBA, KLF6, TNFRSF7, CD28, CD38, CD69, CD80, CD83, CD86, DPP4, FCER2, IL2RA, TNFRSF8, TNFSF7, CD24, CD37, CD40, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CR2, IL1R2, ITGA2, ITGA3, MS4A1, ST6GAL1, CD1C, CHST10, HLA-A, HLA-DRA, 및 NT5E.; 공동 자극 시그널: CTLA4 또는 B7.1/B7.2; B 세포 생존 억제: BlyS, BAFF; 보체 불활성화: C5; 사이토킨 조절. 주요 원리는 임의의 조직에서 총 생물학적 반응이 염증 촉진 또는 소염 사이토킨의 국소적 수준간에 이의 균형에 따른 결과인 것이다(문헌참조: Sfrikakis PP et al 2005 Curr Opin Rheumatol 17:550-7). SLE는 혈청중에서 IL-4, IL-6, IL-10이 상승하는 것으로 입증된 Th-2 유발 질환인 것으로 간주된다. IL-4, IL-6, IL-10, IFN- α , 및 TNF- α 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 표적과 결합할 수 있는 DVD Ig가 또한 고려된다. 상기 논의된 표적의 조합은 SLE에 대한 치료학적 효능을 증진시킬 것이고 이것은 다수의 낭창 임상전 모델에서 시험될 수 있다(문헌참조: Peng SL (2004) Methods Mol Med.;102:227-72). 사람에게 대한 모 항체 및 마우스 유사체의 교차 반응성을 기준으로(예를 들어, 사람 및 마우스 CD20, 사람 및 마우스 인터페론 알파 등에 대한 반응성), 마우스 낭창 모델에서 "일치된 대응 항체" 유래된 DVD-Ig 분자를 사용하여 확인 연구를 수행할 수 있다. 간략하게 DVD-Ig 기반 2개(이상)의 마우스 표적 특이적 항체는 사람 DVD-Ig 작제를 위해 사용되는 모 사람 또는 사람화된 항체의 특성(유사한 친화성, 유사한 중화 효능, 유사한 반감기 등)을 분석할 수 있을 정도로 일치할 수 있다).

[0506] 5. 다발성 경화증

[0507] 다발성 경화증 (MS)은 병인이 명백하게 미지인 복합 사람 자가면역형 질환이다. 신경계 전반에 걸친 미엘린 염기성 단백질(MBP)의 면역학적 파괴는 다발성 경화증의 주요 병리이다. MS는 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 침투를 포함하는 복합 병리 질환이고 중추 신경계내 반응 질환이다. 사이토킨, 반응성 질소 종 및 동시자극인자 분자의 CNS내 발현은 모두 MS에서 기재되었다. 주로 고려되는 것은 자가면역 발병에 기여하는 면역학적 기작이다. 특히, 항원 발현, 사이토킨 및 백혈구 상호작용 및 조절 T-세포는 Th1 및 Th2 세포와 같은 기타 T-세포의 균형/조절을 도와주고 치료학적 표적 동정을 위해 중요한 영역이다.

[0508] IL-12는 염증 촉진 사이토킨이고 APC에 의해 생성되어 Th1 이펙터 세포의 분화를 촉진한다. IL-12는 MS를 앓는

환자 및 EAE-에 걸린 동물의 발생 병변에서 생성된다. 이전에, IL-12 경로에서의 간섭은 설치류에서 EAE를 예방하고 항-IL-12 mAb를 사용한 IL-12p40의 생체내 중화는 통상의 마모셋에서 미엘린 유도된 EAE 모델에서 이로온 효과를 갖는 다는 것을 보여주었다.

[0509] TWEAK는 TNF 계열의 구성원이고, 염증 촉진, 증식 또는 아포토시스 효과가 세포 유형에 의존하는 중추 신경계(CNS)내에서 항상성으로 발현된다. 이의 수용체인 Fn14는 내피 세포, 반응성 정상세포 및 뉴런에 의해 CNS에서 발현된다. TWEAK 및 Fn14 mRNA 발현은 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 동안에 척수에서 증가된다. C57BL/6 마우스에서 미엘린 올리고수지상세포 당단백질(MOG) 유도된 EAE에서 항-TWEAK 항체 처리는 마우스가 적응(priming) 기간 후 처리되는 경우 질환 중증도 및 백혈구 침투를 감소시킨다.

[0510] 본 발명의 한 측면은 IL-12, TWEAK, IL-23, CXCL13, CD40, CD40L, IL-18, VEGF, VLA-4, TNF, CD45RB, CD200, IFN감마, GM-CSF, FGF, C5, CD52, 및 CCR2로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 2개의 표적과 결합할 수 있는 DVD Ig 분자에 관한 것이다. 하나의 양태는 MS의 치료에 이로온 치료제로서 이원-특이적 항-IL-12/TWEAK DVD Ig를 포함한다.

[0511] MS를 치료하기 위한 DVD 분자의 유용성을 평가하기 위한 여러 동물 모델은 당업계에 공지되어 있다 (문헌참조: Steinman L, et al., (2005) Trends Immunol. 26(11):565-71; Lublin FD., et al., (1985) Springer Semin Immunopathol.8(3):197-208; Genain CP, et al., (1997) J Mol Med. 75(3):187-97; Tuohy VK, et al., (1999) J Exp Med. 189(7):1033-42; Owens T, et al., (1995) Neurol Clin.13(1):51-73; and 't Hart BA, et al., (2005) J Immunol 175(7):4761-8). 사람 및 동물 중 유사체에 대한 모 항체의 교차 반응성(예를 들어, 사람 및 마우스 IL-12, 사람 및 마우스 TWEAK 등에 대한 반응성)을 기준으로 "일치된 대응 항체" 유래 DVD-Ig 분자를 사용하여 마우스 EAE 모델에서 확인 연구를 수행할 수 있다. 간략하게 마우스 표적 특이적 항체에 대한 것을 기초로 하는 DVD-Ig는 사람 DVD-Ig 작제를 위해 사용되는 모 사람 또는 사람화된 항체의 특성 (유사한 친화성, 유사한 중화 효능, 유사한 반감기 등)을 분석할 수 있는 정도 일치될 수 있다. 동일한 개념을 기타 비-설치류 종의 동물 모델에 적용하고, 여기서, "일치된 대응 항체" 유래 DVD-Ig는 예상된 약리학 및 가능한 안정성 연구를 위해 선별된다. 이들 표적 쌍의 통상적인 안전성 평가 뿐만 아니라 면역 억제 정도에 대한 특정 시험이 요구될 수 있고 최상의 표적 쌍을 선택하는데 도움이 된다(문헌참조: Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Jones R. 2000 Rovelizumab (ICOS Corp). IDrugs.3(4):442-6).

[0512] 6. 패혈증

[0513] 패혈증의 병생리학은 그람 음성 유기체의 외막 성분(리포폴리사카라이드[LPS], 지질 A, 내독소) 및 그람 양성 유기체의 외막 성분(리포테이코산, 펩티도글리칸)에 의해 개시된다. 이들 외막 성분은 단핵구의 표면상의 CD14 수용체와 결합할 수 있다. 이어서 최근에 보고된 톨(to11)형 수용체에 의해, 시그날은 세포로 전달되어 결국 염증 촉진 사이토킨 종양 괴사 인자-알파(TNF-알파) 및 인터류킨-1(IL-1)의 생성을 유발한다. 압도적인 염증 및 면역 반응은 패혈성 쇼크의 필수적 특징이고 조직 손상, 다발성 기관 부전증 및 패혈증 유도된 사멸의 병리에 중추 역할을 한다. 사이토킨, 특히, 종양 괴사 인자 (TNF) 및 인터류킨 (IL)-1은 패혈성 쇼크의 중요한 매개체인 것으로 밝혀졌다. 이들 사이토킨은 조직에 대한 직접적인 독성 효과를 갖고 이들은 또한 포스포리파제 A2를 활성화시킨다. 이들 및 기타 효과는 혈소판 활성화 인자의 농도를 증가시키고 산화질소 신타제 활성을 촉진시키고 호중구에 의한 조직 침투를 촉진시키고 호중구 활성을 촉진시킨다.

[0514] 패혈증 및 패혈성 쇼크의 치료는 임상적 난제로서 남아있고 염증 반응에 겨냥된 생물학적 반응 개질제(즉, 항-TNF, 항-MIF)를 사용한 최근 기대되는 시험이 단지 약간의 임상적 이득을 나타내었다. 최근에, 관심이 면역 억제의 수반된 기간을 역전시키것을 목표로 하는 치료쪽으로 전환되었다. 실험 동물 및 중증 환자에 대한 연구는 림프성 기관 및 몇몇 유조직의 증가된 아포토시스가 당해 면역 억제, 아네르기 및 기관계 기능부전에 기여하는 것임을 입증하였다. 패혈증 중후군동안에, 림프구 아포토시스는 IL-12의 부재 또는 글루코코르티코이드, 그랜자임 또는 소위 '사멸' 사이토킨, 종양 괴사 인자 알파 또는 Fas 리간드의 방출에 의해 유발될 수 있다. 아포토시스는 시토졸 및/또는 미토콘드리아 카스파제의 자가 활성화를 통해 진행하고, 당해 카스파제는 Bcl-2 계열의 아포토시스 촉진 및 항-아포토시스 구성원에 의해 영향받을 수 있다. 실험적 동물에서, 아포토시스의 억제제를 사용한 치료로 림프구 세포 아포토시스를 방지할 수 있을 뿐만 아니라 이것은 또한 당해 결과를 개선시킬 수 있다. 항-아포토시스 제제를 사용한 임상적 시도는 대부분 이들의 투여 및 조직 표적화와 연관된 기술적 어려움으로 인해 아득하지만 림프구 아포토시스의 억제는 패혈성 환자에 대한 매력적인 치료학적 표적을 나타낸다. 또한, 염증 매개체 및 아포토시스 매개체를 표적화하는 이원 특이적 제제는 부가 이득을 가질 수 있

다. 본 발명의 한 측면은 하기의 표적으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 패혈증에 연루된 하나 이상의 표적, 바람직하게는 2개의 표적과 결합할 수 있는 DVD Ig에 관한 것이다: TNF, IL-1, MIF, IL-6, IL-8, IL-18, IL-12, IL-23, FasL, LPS, 톨형 수용체, TLR-4, 조직 인자, MIP-2, ADORA2A, CASP1, CASP4, IL-10, IL-1B, NFKB1, PROC, TNFRSF1A, CSF3, CCR3, IL1RN, MIF, NFKB1, PTAFR, TLR2, TLR4, GPR44, HMOX1, 미드킨, IRAK1, NFKB2, SERPINA1, SERPINE1, 및 TREM1. 패혈증에 대한 당해 DVD Ig의 효능은 당업계에서 공지된 임상전 동물 모델에서 평가될 수 있다(문헌참조: Buras JA, et al., (2005) Nat Rev Drug Discov. 4(10):854-65 and Calandra T, et al., (2000) Nat Med. 6(2):164-70).

[0515] **7. 신경학적 장애**

[0516] **7.1. 신경퇴행성 질환**

[0517] 만성 신경퇴행성 질환은 일반적으로 신경 기능의 점진적인 상실(뉴런 세포사, 탈수초성), 운동성 상실 및 기억 상실을 특징으로 하는 연령에 의존하는 질환이다. 이들은 뉴런 기능의 점진적인 상실(뉴런 세포 사멸, 탈수초화), 운동성 상실 및 기억 상실을 특징으로 한다. 만성 신경퇴행성 질환(예를 들어, 알츠하이머 질환)을 뒷받침하는 기작에 대한 새로운 지식은 복잡한 병인을 보여주고 다양한 인자, 예를 들어, 혈당 상태, 아밀로이드 생산 및 다량체화, 수용체 RAGE(AGE에 대한 수용체)에 결합하는 진전된 당화 최종 생성물(AGE)의 축적, 증가된 뇌 산화 스트레스, 감소된 뇌 혈류, 염증성 사이토킨 및 케모킨을 포함하는 신경염증, 뉴런 기능부전 및 소교 세포 활성화가 이들의 발병 및 진행에 기여하는 것으로 인지되었다. 따라서, 이들 만성 신경퇴행성 질환은 다발성 세포 유형 및 매개체간에 복잡한 상호작용을 나타낸다. 당해 질환에 대한 치료 전략은 제한되고 대부분 비특이적 소염제(예를 들어, 코르티코스테로이드, COX 억제제)로 염증 과정을 차단하거나 당해 체계로 뉴런 상실 및/또는 시냅스 기능을 차단하는 것으로 구성된다. 이들 치료는 질환 진행을 중지시키는데 실패한다. 최근 연구는 가용성 A- β 펩타이드(A- β 올리고머 형태를 포함함)에 대한 항체와 같은 보다 표적화된 치료가 질환 진행의 중지를 도와줄 수 있을 뿐만 아니라 기억의 유지를 도와줄 수 있음을 시사한다. 이들 예비 관찰은 하나 이상의 질환 매개체(예를 들어, A- β , 및 TNF와 같은 염증 촉진 사이토킨)를 표적화하는 특정 치료가 단일 질환 기작(예를 들어, 가용성 A- β 단독)을 표적화하여 관찰되는 것 보다 만성 신경퇴행성 질환에 대해 보다 우수한 치료학적 효능을 제공할 수 있음을 시사한다(문헌참조: C.E. Shepherd, et al, Neurobiol Aging. 2005 Oct 24; Nelson RB., Curr Pharm Des. 2005;11:3335; William L. Klein.; Neurochem Int. 2002 ;41:345; Michelle C Janelsins, et al., J Neuroinflammation. 2005 ;2:23; Solomon B., Curr Alzheimer Res. 2004;1:149; Igor Klyubin, et al., Nat Med. 2005;11:556-61; Arancio O, et al., EMBO Journal (2004) 1-10; Bornemann KD, et al., Am J Pathol. 2001;158:63; Deane R, et al., Nat Med. 2003;9:907-13; and Eliezer Masliah, et al., Neuron. 2005;46:857).

[0518] 본 발명의 DVD-Ig 분자는 알츠하이머와 같은 만성 신경퇴행성 질환에 연루된 하나 이상의 표적에 결합할 수 있다. 당해 표적은 AD 병리학에 연루된 임의의 매개체, 가용성 또는 세포 표면, 예를 들어, AGE(S100A, 암포테린), 염증 촉진 사이토킨(예를 들어, IL-1), 케모킨(예를 들어, MCP 1), 신경 재생을 억제하는 분자(예를 들어, Nogo, RGM A), 신경 성장을 증진시키는 분자(뉴로트로핀)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. DVD-Ig 분자의 효능은 아밀로이드 전구체 단백질 또는 RAGE를 과발현하고 알츠하이머 질환 유사 증상을 나타내는 유전자 전이 마우스와 같은 임상전 동물 모델에서 유효할 수 있다. 또한, DVD-Ig 분자는 작제되고 동물 모델에서 효능에 대해 시험될 수 있고 사람 환자에서 시험하기 위한 최상의 치료학적 DVD-Ig 가 선택될 수 있다. DVD-Ig 분자는 또한 파킨슨 질환과 같은 기타 신경퇴행성 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 알파-시누클레인은 파킨슨 병리학에 관여한다. 알파-시누클레인 및 염증 매개체(예를 들어, TNF, IL-1, MCP-1)를 표적화할 수 있는 DVD-Ig는 파킨슨 질환에 대해 효과적인 치료임을 입증할 수 있고 본 발명에 고려된다.

[0519] **7.2 신경 소생 및 척수 손상**

[0520] 병리학적 기작의 지식이 증가했음에도 불구하고 척수 손상(SCI)은 여전히 황무지인 상태이고 고도의 의학적 요구를 특징으로 하는 의학적 징후를 나타낸다. 대부분의 척수는 타박상이거나 압박 손상이고 1차 손상은 일반적으로 2차 손상 기작(염증 매개체, 예를 들어, 사이토킨 및 케모킨)에 따른 것이고 이것은 초기 손상을 악화시키고 환부를, 때때로 10배 이상으로 증대시킨다. SCI에서 이들 1차 및 2차 기작은 기타 수단에 의해 유발되는 뇌 손상, 예를 들어, 뇌졸중의 기작과 매우 유사하다. 어떠한 만족할만한 치료가 존재하지 않고 메틸프레드니솔론(MP)의 고 투여량의 일시 주사가 손상 후 8시간의 좁은 시간 범위에서만 사용되는 치료이다. 그러나, 당해 치료는 단지 임의의 상당한 기능적 회복 없이 2차 손상을 예방하기 위해 의도된다. 명백한 효능의 부재 및 후속 감염 및 중증 조직학적 근육 변형을 갖는 면역억제와 같이 중증 역효과 때문에 가혹하게 비판받고 있다. 내인

성 소행 잠재력을 자극하는 어떠한 다른 약물, 생물학적 또는 소분자도 승인되지 않았지만 최근해에 SCI의 동물 모델에서 전망있는 치료 원리 및 약물 후보가 효능을 나타내었다. 사람 SCI에서 기능적 회복의 부재는 대부분, 환부, 상처 조직, 미엘린에서 및 손상 관련 세포상에서 신경돌기 성장을 억제하는 인자에 의해 유발된다. 당해 인자는 미엘린 연관 단백질 NogoA, OMgp 및 MAG, RGM A, 상처 연관 CSPG(콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸) 및 반응성 성장세포에 대한 억제 인자(몇몇 세마포린 및 에프린)이다. 그러나, 환부에는 성장 억제 인자 뿐만 아니라 뉴로트로핀, 라미닌, L1 및 기타와 같은 신경돌기 성장 자극 인자가 존재한다. 신경돌기 성장 억제 및 성장 촉진 분자의 전체적 효과는 NogoA 또는 RGM A와 같은 단일 인자의 차단이, 억제 영향의 감소가 성장 억제로부터 성장 촉진으로의 균형을 전환시킬 수 있기 때문에, 설치류 SCI 모델에서 기능적으로 상당히 회복시킴을 설명할 수 있다. 그러나, 단일 신경돌기 과증식 억제 분자를 차단함으로써 관찰되는 회복은 완전하지 않다. 보다 신속하고 보다 명백한 회복을 달성하기 위해, Nogo 및 RGM A와 같은 2개의 신경돌기 과증식 억제 분자를 차단하거나 신경돌기 과증식 억제 분자를 차단하고 신경돌기 과증식 증진 분자(예를 들어 Nogo 및 뉴로트로핀)의 기능을 증진시키거나 신경돌기 과증식 억제 분자(Nogo 및 염증 촉진 분자, 예를 들어, TNF)를 차단하는 것이 바람직할 수 있다 (문헌참조: McGee AW, et al., Trends Neurosci. 2003;26:193; Marco Domeniconi, et al., J Neurol Sci. 2005;233:43; Milan Makwanal, et al., FEBS J. 2005;272:2628; Barry J. Dickson, Science. 2002;298:1959; Felicia Yu Hsuan Teng, et al., J Neurosci Res. 2005;79:273; Tara Karnezis, et al., Nature Neuroscience 2004; 7, 736; Gang Xu, et al., J. Neurochem.2004; 91; 1018).

[0521] 한 측면에서, NgR과 RGM A; NogoA와 RGM A; MAG과 RGM A; OMgp와 RGM A; RGM A와 RGM B; CSPG와 RGM A; 아그레칸, 미드킨, 뉴로칸, 베르시칸, 포스파칸, Te38 및 TNF- α ; $\alpha\beta$ 원형체 특이적 항체와 같은 표적 쌍과 결합할 수 있는 DVD-Ig가 수지상세포 & 액손 발아를 촉진하는 항체와 배합되어 제공된다. 수지상세포 병리는 AD에 대한 매우 초기 징후이고 Nogo A가 수지상세포 성장을 제한시키는 것으로 공지되어 있다. 당업자는 당해 유형의 ab를 SCI-후보물(미엘린-단백질) Ab와 배합할 수 있다. 기타 DVD-Ig 표적은 NgR-p75, NgR-Troy, NgR-Nogo66 (Nogo), NgR-Lingo, Lingo-Troy, Lingo-p75, MAG 또는 OMgp의 조합체를 포함할 수 있다. 추가로, 표적은 또한 신경돌기의 억제에 연루된 임의의 매개체, 가용성 또는 세포 표면, 예를 들어, Nogo, Ompg, MAG, RGM A, 세마포린, 에프린, 가용성 A-b, 염증 촉진 사이토킨(예를 들어, IL-1), 케모킨(예를 들어, MIP 1a), 신경 소행을 억제하는 분자를 포함할 수 있다. 항-Nogo/항-RGM A 또는 유사한 DVD-Ig 분자의 효능은 척수 손상의 임상전 동물 모델에서 유효할 수 있다. 또한, 이들 DVD-Ig 분자가 작제될 수 있고 동물 모델에서 효능에 대해 시험될 수 있고 최상의 치료학적 DVD-Ig가 사람 환자에서 시험하기 위해 선택될 수 있다. 또한, 단일 수용체, 예를 들어, 3개의 리간드 Nogo, Ompg 및 MAG와 결합하는 Nogo 수용체 및 A-b 및 S100 A와 결합하는 RAGE상에 2개의 별도의 결합 부위를 표적화하는 DVD-Ig 분자가 작제될 수 있다. 추가로, 신경돌기 과증식 억제제, 예를 들어, nogo 및 nogo 수용체는 또한 다발성 경화증과 같은 면역학적 질환에서 신경 소생을 방지하는 역할을 한다. nogo-nogo 수용체 상호작용의 억제는 다발성 경화증의 동물 모델에서 회복을 증진시키는 것으로 나타났다. 따라서, 하나의 면역 매개체, 예를 들어, IL-12와 같은 사이토킨의 기능 및 신경돌기 과증식 억제제 분자, 예를 들어, nogo 또는 RGM의 기능을 차단할 수 있는 DVD-Ig 분자는 면역 또는 신경돌기 억제제 분자만을 차단하는 것 보다 신속하고 보다 큰 효능을 제공할 수 있다.

[0522] 8. 중앙학적 장애

[0523] 모노클로날 항체 치료는 암에 대한 중요한 치료학적 방식으로 나타났다 (von Mehren M., et al. 2003 Monoclonal antibody therapy for cancer. Annu. Rev Med.:54:343-69). 항체는 아포토시스, 제지된 세포독성, 리간드-수용체 상호작용의 간섭을 유도하거나 신생물 표현형에 중요한 단백질의 발현을 차단함에 의해 항종양 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 항체는 중앙 미세환경의 성분을 표적화하여 중앙 연관 혈관형성과 같은 중요한 구조물을 교란시킬 수 있다. 항체는 또한 리간드가 성장 인자인 수용체, 예를 들어, 상피 성장 인자 수용체를 표적화할 수 있다. 따라서, 당해 항체는 표적화된 중앙 세포에 결합하여 세포 성장을 자극하는 중성 리간드를 억제한다. 또한, 항체는 항-이디오타입 네트워크. 보체 매개 세포독성 또는 항체 의존성 세포성 세포 독성 (ADCC)를 유도할 수 있다. 2개의 별도의 중앙 매개체를 표적화하는 이원-특이적 항체의 사용은 단일 특이적 치료에 비하여 추가의 이득을 제공한다. 또한, 중앙학적 질환을 치료하기 위한 하기 표적쌍에 결합할 수 있는 DVD Ig도 고려된다: IGF1과 IGF2; IGF1/2와 HER-2; VEGFR과 EGFR; CD20과 CD3; CD138과 CD20; CD38과 CD20; CD38과 CD138; CD40과 CD20; CD138과 CD40; CD38과 CD40; CD-20과 CD-19; CD-20과 EGFR; CD-20과 CD-80; CD-20과 CD-22; CD-3과 HER-2; CD-3과 CD-19; EGFR과 HER-2; EGFR과 CD-3; EGFR과 IGF1,2; EGFR과 IGF1R; EGFR과 RON; EGFR과 HGF; EGFR과 c-MET; HER-2와 IGF1,2; HER-2와 IGF1R; RON과 HGF; VEGF와 EGFR; VEGF와 HER-2; VEGF와 CD-20; VEGF와 IGF1,2; VEGF와 DLL4; VEGF와 HGF; VEGF와 RON; VEGF와 NRP1; CD20과 CD3; VEGF와 PLGF; DLL4와 PLGF; ErbB3과 EGFR; HGF와 ErbB3; HER-2와 ErbB3; c-Met와 ErbB3; HER-2와 PLGF; 및 HER-2와

HER-2.

[0524]

또 다른 양태에서, 본 발명의 DVD는 다음과 결합할 수 있다: VEGF 및 포스파티딜세린; VEGF 및 ErbB3; VEGF 및 PLGF; VEGF 및 ROBO4; VEGF 및 BSG2; VEGF 및 CDCP1 ; VEGF 및 ANPEP; VEGF 및 c-MET; HER-2 및 ERB3; HER-2 및 BSG2; HER-2 및 CDCP1 ; HER-2 및 ANPEP; EGFR 및 CD64; EGFR 및 BSG2; EGFR 및 CDCP1 ; EGFR 및 ANPEP; IGF1R 및 PDGFR; IGF1R 및 VEGF; IGF1R 및 CD20; CD20 및 CD74; CD20 및 CD30; CD20 및 DR4; CD20 및 VEGFR2; CD20 및 CD52; CD20 및 CD4; HGF 및 c-MET; HGF 및 NRP1; HGF 및 포스파티딜세린; ErbB3 및 IGF1R; ErbB3 및 IGF 1,2; c-Met 및 Her-2; c-Met 및 NRP1 ; c-Met 및 IGF1R; IGF 1,2 및 PDGFR; IGF 1,2 및 CD20; IGF 1,2 및 IGF1R; IGF2 및 EGFR; IGF2 및 HER2; IGF2 및 CD20; IGF2 및 VEGF; IGF2 및 IGF1R; IGF1 및 IGF2; PDGFRa 및 VEGFR2; PDGFRa 및 PLGF; PDGFRa 및 VEGF; PDGFRa 및 c-Met; PDGFRa 및 EGFR; PDGFRb 및 VEGFR2; PDGFRb 및 c-Met; PDGFRb 및 EGFR; RON 및 c-Met; RON 및 MTSP1 ; RON 및 MSP; RON 및 CDCP1 ; VGFR1 및 PLGF; VGFR1 및 RON; VGFR1 및 EGFR; VEGFR2 및 PLGF; VEGFR2 및 NRP1 ; VEGFR2 및 RON; VEGFR2 및 DLL4; VEGFR2 및 EGFR; VEGFR2 및 ROBO4; VEGFR2 및 CD55; LPA 및 S1P; EPHB2 및 RON; CTLA4 및 VEGF; CD3 및 EPCAM; CD40 및 IL6; CD40 및 IGF; CD40 및 CD56; CD40 및 CD70; CD40 및 VEGFR1; CD40 및 DR5; CD40 및 DR4; CD40 및 APRIL; CD40 및 BCMA; CD40 및 RANKL; CD28 및 MAPG; CD80 및 CD40; CD80 및 CD30; CD80 및 CD33; CD80 및 CD74; CD80 및 CD2; CD80 및 CD3; CD80 및 CD19; CD80 및 CD4; CD80 및 CD52; CD80 및 VEGF; CD80 및 DR5; CD80 및 VEGFR2; CD22 및 CD20; CD22 및 CD80; CD22 및 CD40; CD22 및 CD23; CD22 및 CD33; CD22 및 CD74; CD22 및 CD19; CD22 및 DR5; CD22 및 DR4; CD22 및 VEGF; CD22 및 CD52; CD30 및 CD20; CD30 및 CD22; CD30 및 CD23; CD30 및 CD40; CD30 및 VEGF; CD30 및 CD74; CD30 및 CD19; CD30 및 DR5; CD30 및 DR4; CD30 및 VEGFR2; CD30 및 CD52; CD30 및 CD4; CD138 및 RANKL; CD33 및 FTL3; CD33 및 VEGF; CD33 및 VEGFR2; CD33 및 CD44; CD33 및 DR4; CD33 및 DR5; DR4 및 CD137; DR4 및 IGF1,2; DR4 및 IGF1R; DR4 및 DR5; DR5 및 CD40; DR5 및 CD137; DR5 및 CD20; DR5 및 EGFR; DR5 및 IGF1,2; DR5 및 IGF1R, DR5 및 HER-2, 및 EGFR 및 DLL4. 기타 표적 조합은 EGF/erb-2/erb-3 계열의 하나 이상의 구성원을 포함한다. DVD-Ig가 결합할 수 있는 중앙약적 질환에 관여하는 기타 표적(하나 이상)은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: CD52, CD20, CD19, CD3, CD4, CD8, BMP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, TNF, TNFSF10, BMP6, EGF, FGF1, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GRP, IGF1, IGF2, IL 12A, IL1A, IL1B, IL2, INHA, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, VEGF, CDK2, FGF10, FGF18, FGF2, FGF4, FGF7, IGF1R, IL2, BCL2, CD164, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, GNRH1, IGFBP6, IL1A, IL1B, ODZ1, PAWR, PLG, TGFB11, AR, BRCA1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, E2F1, EGFR, ENO1, ERBB2, ESR1, ESR2, IGFBP3, IGFBP6, IL2, INSL4, MYC, NOX5, NR6A1, PAP, PCNA, PRKCQ, PRKD1, PRL, TP53, FGF22, FGF23, FGF9, IGFBP3, IL2, INHA, KLK6, TP53, CHGB, GNRH1, IGF1, IGF2, INHA, INSL3, INSL4, PRL, KLK6, SHBG, NR1D1, NR1H3, NR1I3, NR2F6, NR4A3, ESR1, ESR2, NROB1, NROB2, NR1D2, NR1H2, NR1H4, NR1I2, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR5A1, NR5A2, NR6A1, PGR, RARB, FGF1, FGF2, FGF6, KLK3, KRT1, APOC1, BRCA1, CHGA, CHGB, CLU, COL1A1, COL6A1, EGF, ERBB2, ERK8, FGF1, FGF10, FGF11, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GNRH1, IGF1, IGF2, IGFBP3, IGFBP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, INSL3, INSL4, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, MMP2, MMP9, MSMB, NTN4, ODZ1, PAP, PLAU, PRL, PSAP, SERPINA3, SHBG, TGFA, TIMP3, CD44, CDH1, CDH10, CDH19, CDH20, CDH7, CDH9, CDH1, CDH10, CDH13, CDH18, CDH19, CDH20, CDH7, CDH8, CDH9, ROBO2, CD44, ILK, ITGA1, APC, CD164, COL6A1, MTSS1, PAP, TGFB11, AGR2, AIG1, AKAP1, AKAP2, CANT1, CAV1, CDH12, CLDN3, CLN3, CYB5, CYC1, DAB2IP, DES, DNCL1, ELAC2, ENO2, ENO3, FASN, FLJ12584, FLJ25530, GAGEB1, GAGEC1, GGT1, GSTP1, HIP1, HUMCYT2A, IL29, K6HF, KAI1, KRT2A, MIB1, PART1, PATE, PCA3, PIAS2, PIK3CG, PPID, PR1, PSCA, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, STEAP, STEAP2, TPM1, TPM2, TRPC6, ANGPT1, ANGPT2, ANPEP, ECGF1, EREG, FGF1, FGF2, FIGF, FLT1, JAG1, KDR, LAMA5, NRP1, NRP2, PGF, PLXDC1, STAB1, VEGF, VEGFC, ANGPTL3, BAI1, COL4A3, IL8, LAMA5, NRP1, NRP2, STAB1, ANGPTL4, PECAM1, PF4, PROK2, SERPINF1, TNFAIP2, CCL11, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9, IFNA1, IFNB1, IFNG, IL1B, IL6, MDK, EDG1, EFNA1, EFNA3, EFNB2, EGF, EPHB4, FGFR3, HGF, IGF1, ITGB3, PDGFA, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFBRI, CCL2, CDH5, COL1 8A1, EDG1, ENG, ITGAV, ITGB3, THBS1, THBS2, BAD, BAG1, BCL2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1 (E-캐드헤린), CDKN1B (p27Kip1), CDKN2A (p16INK4a), COL6A1, CTNNB1 (b-카테닌), CTSB (카텝신 B), ERBB2 (Her-2), ESR1, ESR2, F3 (TF), FOSL1 (FRA-I), GATA3, GSN (겔슬린), IGFBP2, IL2RA, IL6, IL6R, IL6ST (당단백질 130), ITGA6 (a6 인테그랄), JUN, KLK5, KRT19,

MAP2K7 (c-Jun), MKI67 (Ki-67), NGFB (NGF), NGFR, NME1 (NM23A), PGR, PLAU (uPA), PTEN, SERPINB5 (마스핀), SERPINE1 (PAI-I), TGFA, THBS1 (트롬보스폰딘-1), TIE (Tie-1), TNFRSF6 (Fas), TNFSF6 (FasL), TOP2A (토포이소머라제 Iia), TP53, AZGP1 (zinc-a-당단백질), BPAG1 (플렉틴), CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CLDN7 (클라우딘-7), CLU (클루스테린), ERBB2 (Her-2), FGF1, FLRT1 (피브로넥틴), GABRP (GABAa), GNAS1, ID2, ITGA6 (a6 인테그린), ITGB4 (b 4 인테그린), KLF5 (GC Box BP), KRT19 (케라틴 19), KRTHB6 (모발 특이적 II형 케라틴), MACMARCKS, MT3 (메탈로티오넥틴-III), MUC1 (뮤신), PTGS2 (COX-2), RAC2 (p21Rac2), S100A2, SCGB1D2 (리포필린 B), SCGB2A1 (맘마글로빈 2), SCGB2A2 (맘마글로빈 1), SPRR1B (Spr1), THBS1, THBS2, THBS4, 및 TNFAIP2 (B94), RON, c-Met, CD64, DLL4, PLGF, CTLA4, 포스포티딜세린, ROBO4, CD80, CD22, CD40, CD23, CD28, CD80, CD55, CD38, CD70, CD74, CD30, CD138, CD56, CD33, CD2, CD137, DR4, DR5, RANKL, VEGFR2, PDGFR, VEGFR1, MSP, EPHB2, EPHA1, EPHA2, EpCAM, PGE2, NKG2D, LPA, SIP, APRIL, BCMA, MAPG, FLT3, PDGFR 알파, PDGFR 베타, ROR1, PSMA, PSCA, SCD1, 및 CD59.

[0525] **IV. 약제학적 조성물**

[0526] 또한, 본 발명은 본 발명의 결합 단백질과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물은 장애를 진단, 검출 또는 모니터링하거나 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 처리 또는 완화시키고/시키거나 연구에 사용하기 위한 것이다. 특정 양태에서, 조성물은 본 발명의 하나 이상의 결합 단백질을 포함한다. 또 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 하나 이상의 결합 단백질, 및 본 발명의 결합 단백질 이외에 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 하나의 양태에서, 예방제 또는 치료제는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 처리 또는 완화시키는데 유용한 것으로 공지되거나 이에 사용되었거나 현재 사용중인 것들이다. 이들 양태에 따라, 당해 조성물은 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0527] 본 발명의 결합 단백질은 피검체에 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 혼입될 수 있다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 본 발명의 결합 단백질과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 담체"란 용어에는 생리학적으로 화합성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 피복, 향균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예에는 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중의 하나 이상 또는 이의 배합물이 포함된다. 몇몇 양태에서, 조성물에 당과 같은 등장제, 만니톨, 소르비톨과 같은 폴리알콜 또는 염화나트륨이 포함되는 것이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 담체는 추가로 항체 또는 항체 일부의 유효 수명이나 효과를 증강시키는 습윤화제 또는 유화제, 방부제 또는 완충액과 같은 보조 물질을 소량 포함할 수도 있다.

[0528] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방하거나 처리하거나 치료하거나 완화시키는데 유용한 본 발명의 하나 이상의 항체 또는 본 발명의 조합된 하나 이상의 항체 및 예방제 또는 치료제를 투여하는데 사용될 수 있고, 리포솜내 캡셀화제, 미세입자, 미세캡셀제, 항체 또는 항체 단편을 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 세포내이입[Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)], 레트로바이러스 또는 기타 벡터 등의 일부로서 핵산의 작제를 예로 들 수 있다. 본 발명의 예방제 또는 치료제를 투여하는 방법은 비경구 투여(예를 들어, 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 뇌척수 경막외 투여, 종양내 투여 및 점막 투여(예를 들어, 비내 및 경구 경로)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 흡입기 또는 분무기 및 분무제를 갖는 제형을 사용하는 폐 투여가 사용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[U.S. Pat. Nos. 6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540, and 4,880,078; and PCT Publication Nos. WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, and WO 99/66903]을 참조하고, 상기 문헌들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다. 하나의 양태에서, 본 발명의 결합 단백질, 병용 치료제 또는 본 발명의 조성물은 Alkermes AIR®

폐 약물 전달 기술 (Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)을 사용하여 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 예방 또는 치료제는 근육내, 정맥내, 종양내, 경구적으로, 비내, 폐 또는 피하로 투여된다. 예방제 또는 치료제는 임의의 간편한 경로, 예를 들어, 주입 또는 일시 주사, 상피 또는 점막 내층(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장내 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고 기타 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신성 또는 국소적일 수 있다.

[0529] 하나의 양태에서, 시험관내 종양 세포로의 항체 커플링된 탄소 나노튜브(CNT)의 특이적 결합에 이어서 근적외선(NIR) 광을 사용한 이들의 고도로 특이적인 절제는 종양 세포를 표적화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 비오틴화된 극성 지질은 1개 또는 2개의 상이한 하나 이상의 종양 항원(예를 들어, CD22)에 대해 지시된 뉴트리

라이트 아비딘-유도체화된 DVD-Ig에 부착된 안정한, 생적합성, 비세포독성 CNT 분산제를 제조하기 위해 사용될 수 있다(문헌참조: Chakravarty, P. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:8697-8702).

[0530] 특정 양태에서, 치료를 필요로 하는 영역에 본 발명의 예방제 또는 치료제를 국소적으로 투여하는 것이 요구될 수 있다. 이것은 예를 들어, 비제한적으로, 국소 주입, 주사 또는 임플란트에 의해 달성될 수 있고 당해 임플란트는 막 및 매트릭스, 예를 들어, 시알라스틱 막, 중합체, 섬유성 매트릭스(예를 들어, Tissuel®

) 또는 콜라겐 매트릭스를 포함하는 다공성 또는 비-다공성 물질로 이루어진다. 한 양태에서, 본 발명의 길항제인 유효량의 하나 이상의 항체는 장애 또는 이의 증상을 예방, 치료, 처리 및/또는 완화시키기 위해 피검체의 환부에 국소적으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 유효량의 하나 이상의 항체는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 처리 및/또는 완화시키기 위해 본 발명의 피검체 외에도 유효량의 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)와 병용하여 피검체의 환부에 국소적으로 투여된다.

[0531] 또 다른 양태에서, 예방제 또는 치료제는 제어 방출 또는 지연 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 양태에서, 펌프를 사용하여 조절된 또는 지연된 방출을 달성할 수 있다(see Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). 또 다른 양태에서, 중합체를 사용하여 본 발명의 치료제의 조절되거나 지연된 방출을 달성할 수 있다[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; see also Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105]; U.S. Pat. No. 5,679,377; U.S. Pat. No. 5,916,597; U. S. Pat. No. 5,912,015; U.S. Pat. No. 5,989,463; U.S. Pat. No. 5,128,326; PCT Publication No. WO 99/15154; and PCT Publication No. WO 99/20253]. 지연된 방출 제형에 사용되는 중합체의 예는 폴리(2-하이드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드(PLG), 폴리언하이드라이드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알콜), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 지연된 방출 제형에 사용되는 중합체는 불활성이고, 누출되는 불순물이 없고, 저장시 안정하고 생분해성이다. 또 다른 양태에서, 조절되거나 지연된 방출 시스템은 예방제 또는 치료제와 근접하게 위치됨에 따라서 전신 투여량의 일부만을 필요로 한다(Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

[0532] 조절된 방출 시스템은 문헌[Langer (1990, Science 249:1527-1533)]에서 논의되었다. 당업자에게 공지된 임의의 기술을 사용하여 본 발명의 하나 이상의 치료제를 포함하는 지연된 방출 제형을 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌[U. S. Pat. No. 4,526,938, PCT 공보 WO 91/05548, PCT 공보 WO 96/20698, Ning et al., 1996, "Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel," Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song et al., 1995, "Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions," PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek et al., 1997, "Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application," Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, and Lam et al., 1997, "Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery," Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760]을 참조하고, 이들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다.

[0533] 본 발명의 조성물이 예방제 또는 치료제를 암호화하는 핵산인 특정 양태에서, 핵산은 생체내 투여되어 암호화된 예방제 또는 치료제의 발현을 촉진시킬 수 있고 당해 핵산은 적당한 핵산 발현 벡터의 일부로서 구성되고 이것이 세포내로 투여되도록 하며, 예를 들어, 레트로바이러스 벡터(U. S. Pat. No. 4,980,286) 또는 직접 주사 또는 미세입자 충격(예를 들어, 유전자 총; 바이올리스틱, 듀폰트) 또는 지질 또는 세포 표면 수용체 또는 형질감염제로의 피복을 투여에 사용하거나 핵으로 진입하는 것으로 공지된 호메오박스형 펩타이드에 연결시켜 투여한다(Joliot et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868). 또한, 핵산은 세포내로 도입되고 발현을 위해 상동성 재조합에 의해 숙주 세포 DNA 내로 통합된다.

[0534] 본 발명의 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립할 수 있도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구, 비내(예를 들어, 흡입), 경피(예를 들어, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 당해 조성물은 사람에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구,

비내 또는 경구 투여용으로 채택된 약제학적 조성물로서 통상적인 과정에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥 내 투여용 조성물은 멸균 등장 수성 완충액중의 용액이다. 필요한 경우, 당해 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위에서 통증을 완화하기 위한 리그노캠과 같은 국소 마취제를 함유할 수 있다.

[0535] 본 발명의 조성물이 국소적으로 투여되어야만 하는 경우, 당해 조성물은 연고, 크림, 경피 패취, 로션, 젤, 샴푸, 분무제, 에어로졸 또는 당업자에게 널리 공지된 기타 형태로 제형화될 수 있다[Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)]. 하나의 양태에서, 분무 불가능한 국소 투여 형태를 위해, 통상적으로 국소 적용과 양립할 수 있는 담체 또는 하나 이상의 부형제를 포함하고 바람직하게 물 보다 큰 역학 점도를 갖는 조성물이 사용될 수 있다. 적합한 제형은 제한없이 용제, 현탁제, 유제, 크림, 연고, 산제, 도찰제, 고약등을 포함하고 경우에 따라 이들은 예를 들어, 삼투압과 같은 다양한 성질에 영향을 미치기 위해 보조제(예를 들어, 방부제, 안정화제, 습윤화제, 완충제 또는 염)와 함께 멸균되거나 혼합된다. 기타 적합한 국소 투여 형태는 바람직하게 고체 또는 액체 불활성 담체와 배합된 활성 성분이 가압된 휘발성 물질(예를 들어, 가스 추진제, 예를 들어, 프레온)과의 혼합물 또는 압착병에 캡킹된 분무 가능한 에어로졸 제제를 포함한다. 수분화제 또는 보습제가 또한 경우에 따라 약제학적 조성물 및 투여 형태에 첨가될 수 있다. 당해 추가의 성분의 예는 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0536] 본 발명의 방법이 조성물의 비내 투여를 포함하는 경우, 당해 조성물은 에어로졸 형태, 분무, 연무 또는 적가 형태로 제형화될 수 있다. 특히, 본 발명에 따라 사용하기 위한 예방제 또는 치료제는 간편하게 가압된 펌프 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제공 형태로 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스)의 사용과 함께 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우에, 용량 단위는 계량된 양이 전달되도록 밸브를 설치하여 측정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡셀제 및 카트릿지(예를 들어, 젤라틴으로 구성된)는 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0537] 본 발명의 방법이 경구 투여를 포함하는 경우, 당해 조성물은 정제, 캡셀제, 카세제, 젤캡, 용제, 현탁제의 형태로 경구적으로 제형화될 수 있다. 정제 또는 캡셀제는 결합제(예를 들어, 예비젤화된 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예를 들어, 락토스, 미세결정 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트) 또는 습윤화제(예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트)와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단으로 제조될 수 있다. 정제는 당업자에게 널리 공지된 방법으로 피복될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 제한 없이 용제, 시럽 또는 현탁제 형태를 취할 수 있거나 이들은 사용전에 물 또는 기타 적합한 비히클과의 구성을 위해 무수 생성물로서 제공될 수 있다. 당해 액상 제제는 현탁화제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들어, 렉시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들어, 아몬드유, 오일 에스테르, 에틸 알콜 또는 분획화된 식물성 오일) 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제를 사용한 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 당해 제제는 또한 적절하게 완충염, 향제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 제제는 적합하게 예방제 또는 치료제의 느린 방출, 조절된 방출 또는 지연된 방출용으로 제형화될 수 있다.

[0538] 본 발명의 방법은 예를 들어, 흡입기 또는 분무기를 사용함에 의해 분무화제로 제형화된 조성물을 폐 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들면, 문헌[미국 특허 번호 제6,019,968호, 제5,985,320호, 제5,985,309호, 제5,934,272호, 제5,874,064호, 제5,855,913호, 제5,290,540호, 및 제4,880,078호; 및 PCT Publication Nos. WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, 및 WO 99/66903]을 참조하고, 이들은 각각 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다. 특정 양태에서, 본 발명의 결합 단백질, 병용 치료제 및/또는 본 발명의 조성물은 Alkermes AIR®

폐 약물 전달 기술(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)을 사용하여 투여된다.

[0539] 본 발명의 방법은 주사(예를 들어, 일시 주사 또는 연속 주입)에 의해 비경구 투여용으로 제형화된 조성물을 투여함을 포함할 수 있다. 주사용 제형은 방부제 첨가와 함께 단위 용량 형태(예를 들어, 앰푸울 또는 다용량 컨테이너)로 제공될 수 있다. 당해 조성물은 현탁제, 용제 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있고 현탁화제, 가용화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 또는, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클(예를 들어, 멸균 발연원 부재 물)과의 구성을 위해 분말 형태일 수 있다.

[0540] 본 발명의 방법은 추가로 데포우 제제로서 제형화된 조성물의 투여를 포함할 수 있다. 당해 오래 지속적인 제

제는 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 당해 조성물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일중 유제로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 불량한 가용성 유도체 (예를 들어, 불량한 가용성 염으로서)로 제형화될 수 있다.

[0541] 본 발명의 방법은 중성 또는 염 형태로서 제형화된 조성물의 투여를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산등으로부터 유래된 것들과 같은 음이온과 함께 형성된 것들 및 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 제2 수산화철, 이소프로필아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래된 것들과 같은 양이온과 함께 형성된 것들을 포함한다.

[0542] 일반적으로, 조성물의 성분은 별도로 함께 혼합하여, 예를 들어, 앰пу울 또는 사체트(활성제의 양을 나타냄)와 같은 밀폐된 컨테이너에서 무수 동결건조된 분말 또는 물 부재 농축물로서 단위 용량 형태로 공급된다. 투여 방식이 주입인 경우, 조성물은 멸균 약제학적 등급의 물 또는 식염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 투여 방식이 주사에 의한 것인 경우, 멸균 주사용수 또는 식염수의 앰пу울을 제공하여 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있다.

[0543] 특히, 본 발명은 또한 예방제 또는 치료제, 또는 본 발명의 약제학적 조성물이 제제의 양을 나타내는 앰пу울 또는 사체트와 같은 밀폐된 컨테이너에 팩킹된 것을 제공한다. 한 양태에서, 하나 이상의 예방제 또는 치료제 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 밀폐된 컨테이너에서 무수 멸균된 동결건조된 분말 또는 물 부재 농축물로서 공급되고 피검체 투여용으로 적당한 농도로 재구성(예를 들어, 물 또는 식염수와 함께)될 수 있다. 하나의 양태에서, 하나 이상의 예방제 또는 치료제 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 밀폐된 컨테이너에 무수 멸균 동결건조된 분말로서 제공되고 단위 용량은 5 mg 이상, 보다 바람직하게는 10 mg 이상, 15 mg 이상, 25 mg 이상, 35 mg 이상, 45 mg 이상, 50 mg 이상, 75 mg 이상 또는 100 mg 이상이다. 동결건조된 예방제 또는 치료제 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 이의 본래의 컨테이너에 2℃ 내지 8℃에서 저장되어야만 하고 본 발명의 예방제 또는 치료제 또는 약제학적 조성물은 재구성된 후 1주 이내, 바람직하게는 5일 이내, 72시간 이내, 48시간 이내, 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 5시간 이내, 3시간 이내, 1시간 이내에 투여되어야만 한다. 선택적인 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 예방제 또는 치료제 또는 약제학적 조성물은 제제의 양 및 농도를 나타내는 밀폐된 컨테이너에서 액체 형태로 공급된다. 한 양태에서, 투여된 조성물의 액체 형태는 밀폐된 컨테이너에 0.25 mg/ml 이상, 보다 바람직하게는 0.5 mg/ml 이상, 1 mg/ml 이상, 2.5 mg/ml 이상, 5 mg/ml 이상, 8 mg/ml 이상, 10 mg/ml 이상, 15 mg/ml 이상, 25 mg/ml 이상, 50 mg/ml 이상, 75 mg/ml 이상 또는 100 mg/ml 이상으로 공급된다. 액체 형태는 이의 본래의 컨테이너에 2℃ 내지 8℃에서 저장되어야만 한다.

[0544] 본 발명의 결합 단백질은 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물에 혼입될 수 있다. 한 양태에서, 항체 또는 항체 일부는 항체 0.1 내지 250mg/ml를 포함하는 주사 용액으로 제조하는 것이 바람직하다. 주사 용액은 플린트 또는 호박색 바이엘, 앰플 또는 사전충진 주사기 중의 액체 또는 동결건조 투여 형태로 구성될 수 있다. 완충액은 pH 5.0 내지 7.0(최적으로는 pH 6.0)의 L-히스티딘(1-50mM), 최적으로는 5-10mM일 수 있다. 다른 적당한 완충액으로는 석신산나트륨, 구연산나트륨, 인산나트륨 또는 인산칼륨이 있으나, 이에 국한되지 않는다. 염화나트륨은 0 내지 300mM(액체 투여 형태인 경우 최적으로는 150mM)의 농도로 용액의 독성을 개질하는데 사용될 수 있다. 동결건조 투여 형태에는 동결방지제, 주로 0 내지 10% 슈크로스(최적으로는 0.5 내지 1.0%)가 첨가될 수 있다. 다른 적당한 동결방지제에는 트레할로스 및 락토스가 있다. 동결건조 투여 형태에는 벌크 제제(Bulking agent), 주로 1 내지 10% 만니톨(최적으로는 2 내지 4%)이 첨가될 수 있다. 액체 및 동결건조 투여 형태에는 안정화제, 주로 1 내지 50mM L-메티오닌(최적으로는 5 내지 10mM)이 첨가될 수 있다. 다른 적당한 벌크 제제(Bulking agent)에는 글리신, 아르기닌이 있으며, 이는 0 내지 0.05% 폴리소르베이트-80(최적으로는 0.005 내지 0.01%)으로서 포함될 수 있다. 또 다른 계면활성제에는 폴리소르베이트 20 및 BRIJ 계면활성제가 있으나, 이에 국한되지 않는다. 비경구 투여용의 주사가능한 용액으로 제조된 본 발명의 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물은 보조제로서 유용한 제제, 예를 들어, 치료학적 단백질(예를 들어, 항체)의 흡수 또는 분산을 증가시키는데 사용되는 것들을 추가로 포함할 수 있다. 특히 유용한 보조제는 Hylenex®

과 같은 하이알루로니다제(제조합 사람 하이알루로니다제)이다. 주사가능한 용액중에 하이알루로니다제의 첨가는 비경구 투여 후, 특히 피하 투여 후 사람 생체이용률을 개선시킨다. 이는 또한 보다 큰 주사 부위 용적(즉 1ml 초과)을 가능하게 하고 통증 및 불쾌감이 덜하고 주사 부위 반응이 최소로 발생한다(본원에 참조로서 인용된 WO2004078140 및 US2006104968 참조).

[0545] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이러한 형태에는 예컨대 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액(예, 주사 용액 및 주입 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 산제, 리포솜 및 좌약 등이 포함된다.

다. 바람직한 형태는 의도하는 투여 방식 및 치료 용도마다 다르다. 일반적으로 바람직한 조성물은 주사 용액 또는 주입 용액 형태, 예컨대 다른 항체로 사람을 수동 면역화하는데 사용되는 조성물과 유사한 조성물이다. 선택한 투여 방식은 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내) 방식이다. 한 양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사로 투여된다. 또 다른 양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사로 투여된다.

[0546] 치료학적 조성물은 일반적으로 멸균될 수 있고 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 한다. 이러한 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 분산액, 리포솜 또는 높은 약물 농도에 적당한 다른 주문 구조로 조제될 수 있다. 멸균 주사 용액은 필요량의 활성 화합물(즉, 항체 또는 항체 일부)을, 필요에 따라 앞에서 열거한 성분 중 하나 또는 성분의 조합과 함께 적당한 용매에서 혼합한 다음, 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질과 필요에 따라 전술한 다른 성분을 포함하는 멸균 매개체에 활성 화합물을 첨가하여 제조한다. 멸균 주사 용액의 제조에 유용한 멸균 동결건조 분말의 경우에, 바람직한 제조방법은 전술한 멸균 여과 용액으로부터 활성 성분과 임의의 바람직한 추가 성분의 분말을 제공하는 진공 건조 및 분무 건조이다. 용액의 적당한 유체성은 예컨대 레시틴과 같은 피복의 사용, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용을 통해 유지될 수 있다. 주사 조성물의 지속적 흡수는 조성물에 흡수 지연제, 예컨대 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 첨가하여 제공할 수 있다.

[0547] 본 발명의 결합 단백질은 당업계에 공지된 다양한 방법으로 투여할 수 있지만, 다양한 치료학적 용도에서 바람직한 투여 경로/방식은 피하 주사, 정맥내 주사 또는 주입이다. 당업자라면 잘 알고 있듯이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라진다. 특정 양태에서, 활성 화합물은 이 화합물이 신속 방출되지 않게 하는 담체와 함께 조제될 수 있으며, 그 예에는 임플란트, 경피 패치 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제형이 있다. 여기에는 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생체분해성, 생체화합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 다수의 방법은 특허되어 있거나 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다[예컨대, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R.Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978].

[0548] 특정 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 예컨대 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이러한 화합물(및 필요한 경우 다른 성분)은 또한 경질 또는 연질 외피의 젤라틴 캡슐에 충전되거나, 정제로 압착되거나 또는 피검체 식이에 직접 첨가될 수도 있다. 경구 치료 투여용인 경우, 상기 화합물은 부형제와 혼합되어 섭취성 정제, 흡수 정제, 트로키, 캡슐; 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 비경구 투여의 다른 방식으로 본 발명의 화합물을 투여하기 위해서는 화합물을 불활성화 방지용 물질로 피복하거나 또는 상기 방지용 물질과 함께 공동 투여할 필요가 있을 수 있다.

[0549] 또한, 보충적 활성 화합물이 상기 조성물에 첨가될 수도 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 결합 단백질은 본 발명의 결합 단백질과 함께 장애를 치료하기에 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 공동제형화되고/되거나 동시 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 결합 단백질은 다른 표적(예컨대, 다른 사이토킨에 결합하거나 세포 표면 분자에 결합하는 항체)에 결합하는 하나 이상의 추가 항체와 공동조제 및/또는 공동투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 하나 이상의 항체는 전술한 치료제 2종 이상과 함께 사용될 수 있다. 이러한 병용 치료는 투여되는 치료제를 보다 낮은 투여량으로 사용할 수 있게 하여 각종 단독치료법과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있으므로 바람직하다.

[0550] 특정 양태에서, 결합 단백질은 당업계에 공지된 반감기 연장 비히클에 연결되기도 한다. 이러한 비히클에는 Fc 도메인, 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 비히클은 미국 출원 일련번호 09/428,082 및 공개된 PCT 출원 WO 99/25044에 기술되어 있고, 상기 문헌은 임의의 목적을 위해 본원에 참조로서 인용된다.

[0551] 특정 양태에서, 본 발명의 결합 단백질을 암호화하는 핵산 서열 또는 또 다른 예방제 또는 치료제는 유전자 치료에 의해 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료, 예방, 처리하거나 완화시키기 위해 투여된다. 유전자 치료법은 피검체에게 발현되거나 발현 가능한 핵산을 투여함에 의해 수행되는 치료법을 언급한다. 본 발명의 당해 양태에서, 핵산은 예방 또는 치료 효과를 매개하는 이의 암호화된 본 발명의 항체 또는 예방제 또는 치료제를 생산한다.

[0552] 당업계에서 유용한 임의의 유전자 치료법이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 유전자 치료법의 일반적인 검토를 위해 문헌[Goldspiel et al., 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505; Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95; Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596; Mulligan, Science 260:926- 932 (1993); and Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; May, 1993, TIBTECH 11(5):155-215]을

참조한다. 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술에 관해 당업계에 일반적으로 공지된 방법은 문헌[Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); and Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)]에 기재되어 있다. 다양한 유전자 치료법에 대한 상세한 설명은 문헌[US20050042664 A1]에 기재되어 있고, 상기 문헌은 본원에 참조로서 인용된다.

[0553]

본 발명의 결합 단백질은 결합 단백질에 의해 인식되는 표적이 해로운 각종 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 질병에는 류마티스성 관절염, 골관절염, 소아만성관절염, 폐혈성 관절염, 라임 관절염, 건선 관절염, 반응관절염, 척추관절염, 전신홍반루푸스, 크론병, 췌양성 결장염, 염증장병, 인슐린 의존 당뇨병, 갑상샘염, 천식, 알레르기병, 건선, 피부경화증, 이식대숙주병, 기관 이식거부, 기관 이식과 관련된 급성 또는 만성 면역병, 사르코이드증, 죽상경화증, 파종 혈관내 응고, 가와사키병, 그레이브스병, 신장증후군, 만성피로증후군, 베게너 육아종증, 헨녹-췌라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 신장의 현미경적 혈관염, 만성 활성 간염, 포도막염, 폐혈 쇼크, 독소 쇼크 증후군, 폐혈증 증후군, 악액질, 감염성 질병, 기생충병, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 횡단 척수염, 헌팅턴씨 무도병, 파킨슨씨병, 알츠하이머병, 졸중, 원발성 담관성간경화증, 용혈빈혈, 악성암, 심장부전, 심근경색, 애디슨씨병, 산발성, 다선성 결핍 I형 및 다선성 결핍 II형, 슈미트씨 증후군, 성인(급성) 호흡곤란증후군, 탈모증, 원형탈모증, 흡성혈청 관절증, 관절증, 라이터씨병, 건선관절증, 췌양성결장염 관절증, 창자병 윤활막염, 클라미디아증, 에르시니아 및 살모넬라 관련 관절증, 척추관절증, 죽상병/동맥경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역수포병, 보통천포창, 낙엽천포창, 유사천포창, 선형 IgA 병, 자가면역 용혈빈혈, 콕스 양성 용혈빈혈, 후천성 악성빈혈, 소아악성빈혈, 근육통성 뇌염/로알 프리병(Royal Free Disease), 만성 점막피부칸디다증, 거대세포 동맥염, 원발성 경화증 간염, 잠복성 자가면역 간염, 후천성 면역결핍증후군, 후천성 면역결핍 관련병, B형 간염, C형 간염, 공통가변성면역결핍(공통가변성 저감마글로불린혈증), 확장성 심근증, 여성 불임, 난소부전증, 조숙 난소부전, 섬유소성 폐질환, 잠복성 섬유화 폐포염, 염증후 간질성 폐질환, 간질성 폐렴, 결합조직병 관련 간질성 폐병, 복합 결합조직병 관련 폐병, 전신 경화증 관련 간질성 폐병, 류마티스성 관절염 관련 간질성 폐병, 전신홍반루푸스 관련 폐병, 피부근육염/다발근육염 관련 폐병, 쇼그렌병 관련 폐병, 강직척추염 관련 폐병, 혈관염성 광범위 폐병, 혈철소증 관련 폐병, 약물 유도 간질성 폐병, 섬유증, 방사선 섬유증, 폐쇄세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 림프구성 침윤 폐병, 감염후 간질성 폐병, 통풍 관절염, 자가면역 간염, 1형 자가면역 간염(고전적 자가면역 또는 루푸스 간염), 2형 자가면역 간염(항LKM 항체 간염), 자가면역 매개 저혈당증, 흑색가시세포증 관련 B형 인슐린 내성, 부갑상샘항진증, 기관 이식 관련 급성 면역 질환, 기관 이식 관련 만성 면역 질환, 골관절염, 원발성 경화담관염, 1형 건선, 2형 건선, 특발 백혈구감소증, 자가면역 호중구 감소증, 신장병 NOS, 사구체신염, 신장의 현미경적 혈관염, 라임병, 원반형 홍반루푸스, 특발성 또는 NOS 남성 불임, 정자 자가면역성, 다발성 경화증(모든 아형), 교감성 안염, 결합조직 질환에 부차적인 폐 고혈압, 굿파스처 증후군, 결절다발동맥염의 폐동맥 징후, 급성 류마티스열, 류마티스성 척추염, 스틸스병, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스씨병/동맥염, 자가면역 저혈소판증, 특발 저혈소판증, 자가면역 갑상샘 질환, 갑상샘항진증, 갑상샘종 자가면역 갑상샘항진증(하시모토씨병), 위축 자가면역 갑상샘항진증, 원발성 점액부종, 수정체성 포도막염, 원발성 혈관염, 백반증, 급성 간질환, 만성 간질환, 알콜간경화증, 알콜 유도 간 손상, 담즙정체, 특이 간질환, 약물 유도 간염, 비알콜성 지방간염, 알레르기 및 천식, 그룹 B 스트렙토코커스(GBS) 감염, 정신 질환(예, 우울증 및 정신분열병), Th2 타입 및 Th1 타입 매개 병, 급성 및 만성 통증 및 암, 예컨대 폐, 유방, 위, 방광, 결장, 췌장, 난소, 전립선 및 직장 암 및 조혈계 암(백혈병 및 림프종), A베타지방단백질혈증, 말초청색증, 급성 및 만성 기생충성 또는 감염성 과정, 급성 백혈병, 급성 림프성모구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 급성 또는 만성 세균 감염, 급성 췌장염, 급성 신부전증, 선암종, 공기 이소성 심방박동, AIDS 치매 합병증, 알콜 유도 간염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉 피부염, 알레르기성 비염, 동종이식 거부, 알파-1-안티트립신 결핍, 근위축성 측삭 경화증, 빈혈, 양기나 협심증, 전각 세포 퇴화, 항 cd3 치료, 항 인지질 증후군, 항-수용체 과민성 반응, 대동맥 및 말초 결찰증, 대동맥 해부, 동맥 고혈압, 동맥경화증, 동정맥 누공, 운동실조증, 심방세동 (지연 또는 발작성), 심방조동, 동정맥 막힘, B 세포 림프종, 골 이식 거부, 골수 이식(BMT) 거부, 좌각차단, 버키트 림프종, 화상, 심장성 부정맥, 심장성 기질 증후군, 심장 종양, 심근증, 심폐 우회 염증 반응, 연골 이식 거부, 소뇌피질 퇴화, 소뇌 장애, 혼란 또는 다초점 심방 빈맥, 화학치료 관련 장애, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 알콜증, 만성 염증 병리, 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 폐쇄 폐 질환(COPD), 만성 살리실레이트 중독, 결장직장 암증, 율혈성 심부전, 결막염, 접촉성 피부염, 폐 심장, 관상 동맥 질환, 크루츠펠트-자콕(Creutzfeldt-Jakob) 질환, 배양 음성 폐혈증, 낭성염증, 사이토킨 치료 관련 장애, 권투선수치매(Dementia pugilistica), 탈수초성질환, 덩기 출혈열, 피부염, 피부학적 증상, 당뇨병, 진성 당뇨병, 당뇨병성 동맥경화 질환(diabetic atherosclerotic disease), 광범위 루이체 질환,

확장성 울혈성 심근증, 기저핵 장애, 중년 다운 증후군, CNS 도파민 수용체 차단 약물에 의해 유도된 약물 유도 운동 장애, 약물 과민증, 습진, 뇌척수염, 심내막염, 내분비질환, 후두개염, 엡스타인-바르 바이러스 감염, 피부홍통증, 추체외로 및 소뇌 장애, 가족성 적혈구잠식성 림프조직구증, 태아 흡선 이식 거부, 프리드리히 운동 실조증, 기능성 말초 동맥 장애, 진균류 패혈증, 가스괴저, 위궤양, 사구체신염, 임의의 기관 또는 조직 이식 거부, 그람 음성 패혈증, 그람 양성 패혈증, 세포내 기관으로 인한 육아종, 모발 세포 백혈병, 할레르르덴-스파츠 질환(Hallerrorden-Spatz disease), 하시모토 갑상선염, 고초열, 심장 이식 거부, 혈액소증, 혈액투석, 용혈성 요독증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 간염(A), 히스 다발 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 호지킨 질환, 과운동성 장애, 과민성 반응, 과민성 폐렴, 고혈압, 운동 부족 장애, 시상하부-뇌하수체-부신피질계 평가, 특발성 애디슨 질환, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개 세포독성, 무력증, 유아 척추 근육 위축증, 대동맥 염증, 인플루엔자 A, 이온화 방사선 노출, 홍채섬모체염/자궁염/광학적 신경근염, 허혈 관류 손상, 허혈 뇌졸중, 연소성 류마티스 관절염, 연소성 척추 근육 위축증, 카포시 육종, 신장 이식 거부, 레지오넬라, 리슈마니아증, 나병, 피질척수계 병변, 지방부종, 간 이식 거부, 림프부종, 말라리아, 악성 림프종, 악성 조직구증, 악성 흑색종, 뇌막염, 수막염 균혈증, 대사/특발성, 편두통, 미토콘드리아 다중 시스템 장애, 복합 연결 조직 질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 다발성 골수종, 다발성 시스템 퇴화(만셀 데제린-토마스 쉬-드라거 및 마차도-조셉), 중증 근무력증, 세포내 마이코박테리움 감염증, 마이코박테리움 결핵, 골수이형성증후군, 심근 경색, 심근 허혈 장애, 비인두 암종, 신생아 만성 폐 질환, 신염, 신증, 신경퇴행성 질환, 신경성 I 근육 위축증, 호중구감소성 발열, 비-호지킨 림프종, 복부 대동맥 및 이의 지류 폐색, 폐색성 동맥 질환, okt3 치료, 교환염/부교환염, 교환염/절관절제술 반전 과정, 기비대, 골다공증, 췌장 이식 거부, 췌장 암종, 부수종양성 증후군/악성 고칼슘혈증, 부갑상선 이식 거부, 골반 염증 질환, 다년성 비염, 심막 질환, 말초 동맥경화 질환, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성빈혈, 폐포자충 폐렴, 폐렴, POEMS 증후군 (다발신경병증, 장기비대, 내분비질환, 모노클로날 감마글로불린혈증, 및 피부 변화 증후군), 관류후 증후군, 펌프후 증후군, MI 후 심장절개 증후군, 자간 전증, 전진적 상핵 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 치료, 레이노드 현상 및 질환, 레이노드 질환, 레프섬 질환, 일반 협소 QRS 심근증, 신혈관성고혈압, 재관류 손상, 제한성 심근병증, 육종, 피부경화증, 노인 무도병, 루이체형 노인성 치매, 혈청음성 관절병증, 쇼크, 겸상적혈구 빈혈증, 피부 동종이식 거부, 피부 변화 증후군, 소장 이식 거부, 고형 종양, 특이적 부정맥, 척수운동실조, 척수소뇌 퇴화, 스트렙토코커스 근염, 소뇌 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신 아나팔락시스, 전신 염증 반응 증후군, 전신 개시 연소성 류마티스 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 말초혈관 확장증, 폐색성 혈전 혈관염, 혈소판감소증, 독성, 이식, 외상/출혈, III형 과민성 반응, IV형 과민성, 불안정 앙기나, 요독증, 요로패혈증, 두드러기, 승모판 심장 질환, 하지 정맥, 혈관염, 정맥동 질환, 정맥종 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균류 감염, 바이탈 뇌염/무균성 수막염, 바이탈-연관 적혈구식작용 증후군, 웨른니케-코르사코프 증후군, 윌슨 질환, 임의의 기관 또는 조직의 이종이식 거부를 포함하지만 이에 제한되지 않는다(Peritt et al., PCT 공보 No. WO2002097048A2, Leonard et al., PCT 공보 No. WO9524918 A1, and Salfeld et al., PCT 공보 No. WO00/56772A1).

[0554] 본 발명의 결합 단백질은 자가면역 질환, 특히, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 알레르기, 자가면역 당뇨병 및 자가면역 포도막염을 포함하는, 염증과 관련된 자가면역 질환을 앓는 사람을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명의 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부를 사용하여 류마티스 관절염, 크론 질환, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 진성 당뇨병 및 건선을 치료하기 위해 사용된다.

[0555] 하나의 양태에서, 본 발명의 조성물과 방법으로 치료되거나 진단될 수 있는 질환은 유방암, 결장암, 직장암, 폐암, 구인두암, 두경부암, 식도암, 위암, 췌장암, 간암, 방광암 및 담관암, 소장암, 노관암(신장암, 방광암 및 요상피암을 포함), 여성 생식관암 (경부암, 자궁암 및 난소암, 및 용모막상피종 및 생식 용모상피성 질환), 남성 생식관암 (전립선암, 저정낭암, 고환암 및 생식 세포 종양을 포함), 내분비선암 (갑상선암, 부신암 및 뇌하수체암을 포함), 및 피부암, 및 혈관종, 흑색종, 육종 (골 기원 암 및 연조직 기원의 암 및 카포시 육종을 포함), 뇌암, 신경암, 안구암, 및 수막암 (정상세포종, 신경아교종, 아교모세포종, 망막아세포종, 신경종, 신경아세포종, 양성종양, 및 수막종을 포함), 조혈 악성 종양으로 유래되는 고형 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종(호지킨 및 비호지킨 림프종 둘다)를 포함하는, 원발성 및 전이성 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0556] 하나의 양태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 단독으로 또는 방사선치료 및/또는 다른 화학치료제와 조합하여 사용되는 경우 암을 치료하거나 본원에 기재된 종양으로부터의 전이를 예방하기 위해 사용된다.

[0557] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 항신생물제, 방사선치료 및 화학치료제(예를 들어, DNA 알킬화제, 시스플라틴, 카보플라틴, 항-튜불린제, 파클리탁셀, 도세탁셀, 탁솔, 독소루비신, 겐시타빈, 겐자르, 안트라사이클린, 아드리아마이신, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 5-플루오로우라실(5-FU), 류코보

린, 이리노테칸, 수용체 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 에를로티니브, 게피티니브), COX-2 억제제(예를 들어, 셀렉코시브), 키나제 억제제 및 siRNA))를 포함하지만 이에 제한되지 않는 제제와 배합될 수 있다.

[0558] 또한, 본 발명의 결합 단백질은 각종 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0559] 본 발명의 결합 단백질은 전술한 질환의 치료에 단독으로 또는 배합물로서 사용될 수 있다. 당해 결합 단백질은 단독으로 사용되거나 또는 의도한 목적에 따라 당업자에 의해 선택된 추가 제제, 예컨대 치료제와 함께 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 추가 제제는 본 발명의 항체에 의해 치료되는 질병이나 증상의 치료에 유용한 것으로 인식된 치료제 분야일 수 있다. 또한, 추가 제제는 치료 조성물에 유익한 특성을 부여하는 제제, 예컨대 조성물의 점도에 유효한 제제일 수 있다.

[0560] 또한, 본 발명에 포함되어야 하는 배합물은 의도한 목적에 유용한 배합물로 이해되어야 한다. 이하에 설명되는 제제는 목적에 유용한 예시적 제제로서, 한정하기 위한 것이 아니다. 본 발명의 일부인 배합물은 본 발명의 항체와 이하에 기술되는 목록 중에서 선택되는 하나 이상의 추가 제제일 수 있다. 이러한 배합물은 또한 하나 이상의 추가 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 형성된 조성물이 의도한 기능을 수행할 수 있을 정도의 배합이라면 2개 또는 3개의 추가 제제가 첨가될 수도 있다.

[0561] 자가면역 및 염증 질환을 치료하기 위한 바람직한 배합물은 이부프로펜과 같은 약물을 포함하는 NSAID로 언급되기도 하는 비스테로이드 소염 약물이다. 다른 바람직한 배합물은 프레드니솔론을 비롯한 코르티코스테로이드류이며; 본 발명의 DVD Ig와 함께 환자를 치료하는 경우, 필요한 스테로이드 용량이 점감되어 스테로이드 사용 시의 공지된 부작용이 저하되거나 심지어 제거될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체 결합부와 함께 류마티스성 관절염용 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 사이토킨 억제성 소염제(CSAID); 다른 사람 사이토킨 또는 성장인자(예컨대, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF)에 대한 항체 또는 길항제. 본 발명의 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부는 CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80(B7.1), CD86(B7.2), CD90, CTLA와 같은 세포 표면 분자 또는 이들의 리간드, 예컨대 CD154(gp39 또는 CD40L)에 대한 항체와 조합될 수 있다.

[0562] 치료제의 바람직한 배합물은 자가면역 및 후속 염증 캐스케이드의 여러 지점에서 방해할 수 있다; 바람직한 예에는 TNF 길항제, 예를 들어, 키메라, 사람화된 또는 사람 TNF 항체, 아달리무마브, (PCT 공개 번호 제WO 97/29131), CA2(RemicadeTM) CDP571, 및 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이의 유도체, (p75TNFR1gG (EnbrelTM) 또는 p55TNFR1gG (Lenercept), 및 또한 TNF α 전환 효소(TACE) 억제제가 있고, 유사하게 IL-1 억제제 (인터류킨-1-전환 효소 억제제, IL-1RA등)는 동일 이유때문에 유효하다. 다른 바람직한 배합물에는 인터류킨 11이 있다. 또 다른 바람직한 배합물은 IL-12 기능과 병행하거나, IL-12 기능에 의존적이거나 IL-12 기능과 협동적인 작용을 할 수 있는 자가면역 반응의 다른 주요 작용인자를 포함하고, 특히 IL-18 항체 또는 가용성 IL-18 수용체를 포함하는 IL-18 길항제 또는 IL-18 결합 단백질이다. 확인된 바에 따르면, IL-12와 IL-18이 중복되지만 독특한 기능을 보유하여, 이 둘에 대한 길항제의 배합물이 가장 효과적이었다. 또 다른 바람직한 배합물은 비고갈성 항-CD4 억제제이다. 또 다른 바람직한 배합물에는 공동자극 경로의 길항제 CD80(B7.1) 또는 CD86(B7.2), 예컨대 항체, 용해성 수용체 또는 길항제성 리간드 등이 포함된다.

[0563] 본 발명의 결합 단백질은 또한 메토크세이트, 6-MP, 아자티오프린 설파살라진, 메살라진, 올살라진 클로로퀸/하이드록시클로로퀸, 펜실라민, 오로티오말레이트(근육내 및 경구), 아자티오프린, 콜히친, 코르티코스테로이드(경구, 흡입 및 국소 주사), 베타-2 아드레날린수용체 효능제(살부타몰, 터부탈린, 살메테랄), 크산틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 이프라트로프 및 옥시트로프, 사이클로스포르린, FK506, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 예컨대 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 효능제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린작용제, 전염증성 사이토킨, 예컨대 TNF α 또는 IL-1에 의한 시그널 전달을 방해하는 제제(예, IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환효소 억제제, TNF α 전환효소(TACE) 억제제, T-세포 시그널 전달 억제제(예: 키나제 억제제), 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토피린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 용해성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예, 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체 및 유도체 p75TNFR1gG(EnbrelTM 및 p55TNFR1gG(Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), 소염성 사이토킨(예, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β), 셀렉코시브, 엽산, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 에타너셉트, 인플릭시마브, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 메틸프레드니솔론, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 골드 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로폭시펜 나프실레이트/apap, 플레이트,

나부메톤, 디클로페낙, 피록시캠, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 hcl, 하이드로코돈 비타 르트레이트/apap, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 사람 재조합체, 트라마돌 hcl, 살살레이 트, 설린다, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세트아미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 프레드니솔론, 몰핀 설페이 트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 hcl, 설파디아진, 옥시코돈 hcl/아세트아미노펜, 울로파라딘 hcl, 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 시클로포스파미드, 리툽시마브, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18BP, 항-IL-18, 항-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801 및 메소프람 등의 제제와도 배합될 수 있다. 바람 직한 배합물에는 메토티렉세이트 또는 레플루노미드가 있으며, 보통 또는 중증 류마티스성 관절염 증례에는 사 이클로스포린이 있다.

[0564]

류마티스 관절염을 치료하기 위해 결합 단백질과 배합하여 사용될 수 있는 비제한적인 추가의 제제는 하기의 제 제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 비-스테로이드 소염 약물(NSAID); 사이토킨 억제 소염 약물(CSAID); CDP-571/BAY-10-3356 (사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2/인플릭시마브 (키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/에타너셉트 (75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55 kdTNF-IgG (55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (비-고갈 영장류화된 항-CD4 항체; IDEC/SmithKline; *Arthritis & Rheumatism* (1995) Vol. 38, S185); DAB 486-IL-2 및/또는 DAB 389-IL-2 (IL-2 융합 단백질; Seragen; *Arthritis & Rheumatism* (1993) Vol. 36, 1223); 항-Tac (사람화된 항-IL-2Ra; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (소염 사이토킨; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; 재조합 IL-10, 소염 사이토킨; DNAX/Schering); IL-4; IL-10 및/또는 IL-4 효능제 (예를 들어, 효능제 항체); IL-1RA (IL-1 수용체 길항제; Synergen/Amgen); 아나킨라(Kineret®

Amgen); TNF- β p/s-TNF (가용성 TNF 결합 단백질; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S284; *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995) Vol. 268, pp. 37-42); R973401 (포스포디에스테라제 IV형 억제제; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282); MK-966 (COX-2 Inhibitor; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S81); 일로 프로스트(*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S82); 메토티렉세이트; 탈리도미드 (*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282) 및 탈리도미드-관련 약물(예를 들어, 셀 젠); 레플루노미드 (소염 및 사이토킨 억제제; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S131; *Inflammation Research* (1996) Vol. 45, pp. 103-107); 트라넥삼산(플라스미노겐 활성화 억제제; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S284); T-614 (사이토킨 억제제; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282); 프로스타글란딘 E1 (*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282); 테니덱 (비스테로이드 소염 약물; *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S280); 나프록센(비스테로이드 소염 약물; *Neuro Report* (1996) Vol. 7, pp. 1209-1213); 멜록시캠(비스테로이드 소염 약물); 이부프로펜(비스테로이드 소염 약물); 피록시캠(비스테로이드 소염 약물); 디클로페낙 (비스테로이드 소염 약물); 인도메타신(비스테로이드 소염 약물); 설파살라진(*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S281); 아자티오프린(*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S281); ICE 억제제(효소 인터류킨-1b 전환 효소의 억제제); zap-70 및/또는 lck 억제 제 (타이로신 키나제 zap-70 또는 lck의 억제제); VEGF 억제제 및/또는 VEGF-R 억제제 (혈관 내피 세포 성장 인 자 또는 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체의 억제제; 혈관형성의 억제제); 코르티코스테로이드 소염 약물(예를 들어, SB203580); TNF-컨버타제 억제제; 항-IL-12 항체; 항-IL-18 항체; 인터류킨-11 (*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S296); 인터류킨-13 (*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S308); 인터류킨-17 억제제(*Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S120); 금; 페니실라민; 클로로퀸; 클로람부실; 하이드록시클로로퀸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 충 립프계 조사; 항-흉선 글로불린; 항-CD4 항체; CD5-독소; 경구 투여된 펩타이드 및 콜라겐; 로벤자리트 이나트 립; 사이토킨 조절제(CRA) HP228 및 HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1 안티센스 포스포로티오 에이트 올리고-데옥시뉴클레오타이드(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); 가용성 보체 수용체 1 (TP10; T Cell Sciences, Inc.); 프레드니손; 오르코테인; 글리코사미노글리칸 폴리설페이트; 미노사이클린; 항-IL2R 항체; 해양 및 식물 지질(어류 및 식물 종자 씨드 지방산; DeLuca et al. (1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777); 아우라노핀; 페닐부타존; 메클로페남산; 플루페남산; 정맥내 면역글로불린; 질레우톤; 아자리린; 마이코페놀산(RS-61443); 타크롤리무스(FK-506); 시롤리무스 (라파마이신); 아미프릴로스(테라팩틴); 클라드리 빈(2-클로로데옥시아데노신); 메토티렉세이트; bcl-2 억제제(참조: Bruncko, Milan et al., *Journal of*

Medicinal Chemistry(2007), 50(4), 641-662); 항바이러스제 및 면역 조절제.

[0565] 한 양태에서, 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부는 류마티스 관절염 치료를 위해 하기의 제제중 하나와 배합하여 투여된다: KDR의 소분자 억제제, Tie-2의 소분자 억제제; 메토틱세이트; 프레드니손; 셀레콕시브; 폴산; 하이드록시클로로퀸 설페이트; 로페콕시브; 에타너셉트; 인플릭시마브; 레플루노미드; 나프록센; 발데콕시브; 설파살라진; 메틸프레드니솔론; 이부프로펜; 멜록시캠; 메틸프레드니솔론 아세테이트; 금 나트륨 디오말레이트; 아스피린; 아자티오프린; 트리암시놀론 아세토니드; 프로프시펜 나프실레이트/apap; 폴레이트; 나부메톤; 디클로페낙; 피록시캠; 에토돌락; 디클로페낙 나트륨; 옥사프로진; 옥시코돈 hcl; 하이드로코돈 비타르트레이트/apap; 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨; 펜타닐; 아나킨라, 사람 재조합 트라마돌 hcl; 살살레이트; 설린다; 시아노코발라민/fa/피리독신; 아세트아미노펜; 알렌드로네이트 나트륨; 프레드니솔론; 모르핀 설페이트; 리도카인 하이드로클로라이드; 인도메타신; 글루코사민 설페이트/콘드로이틴; 사이클로스포린; 아미트립틸린 hcl; 설파디아진; 옥시코돈 hcl/아세트아미노펜; 울로파라딘 hcl; 미소프로스톨; 나프록센 나트륨; 오메프라졸; 미코페놀레이트 모페틸; 사이클로포스포미드; 리톡시마브; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; 항-IL 18; 항-IL 15; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; 로플루밀라스트; IC-485; CDC-801; 및 메소프람.

[0566] 본 발명의 결합 단백질이 배합될 수 있는 염증장병에 유용한 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 부테노사이드; 표피 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린, 설파살라진; 아미노살리실레이트; 6-머캅토피린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민; 올살라진; 발살라지드; 항산화제; 트롬복산 억제제; IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1 β 모노클로날 항체; 항-IL-6 모노클로날 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제; 피리디닐-이미다졸 화합물; 다른 사람 사이토킨 또는 성장 인자, 예컨대 TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF 등에 대한 항체 또는 길항제. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 세포 표면 분자, 예컨대 CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이들의 리간드에 대한 항체와 조합될 수도 있다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 또한 제제, 예컨대 메토틱세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 예컨대 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니솔론, 포스포다에스터라제 억제제, 아데노신 효능제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린작용제, TNF α 또는 IL-1과 같은 전염증성 사이토킨에 의한 신호 전달을 방해하는 제제(예, IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환효소 억제제, TNF α 전환효소 억제제, T-세포 신호 전달 억제제, 예컨대 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 용해성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예, 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 소염성 사이토킨(예, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β) 및 bcl-2 억제제와 배합될 수 있다.

[0567] 결합 단백질이 배합될 수 있는 크론병 치료제의 바람직한 예에는 다음과 같은 것이 있다: TNF 길항제, 예컨대 항-TNF 항체, 아달리무마브(PCT 공개 WO 97/29131; HUMIRA), CA2(REMICADE), CDP 571, TNFR-Ig 작제물, (p75TNFR1gG(ENBREL) 또는 p55TNFR1gG(LENERCEPT)) 억제제 및 PDE4 억제제. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 코르티코스테로이드, 예컨대 부테노사이드 및 텍사메타손과 배합될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부는 또한 설파살라진, 5-아미노살리실산 및 올살라진과 같은 제제, 및 전염증성 사이토킨, 예컨대 IL-1, 예를 들어 IL-1 β 전환효소 억제제 및 IL-1ra의 합성 또는 작용을 방해하는 제제와 배합될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 또한 T 세포 신호 전달 억제제, 예컨대 타이로신 키나제 억제제 6-머캅토피린과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부는 IL-11과 배합될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질 또는 이의 항원 결합부는 메살라민, 프레드니손, 아자티오프린, 머캅토피린, 인플릭시마브, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 디페녹실레이트/아트로프 설페이트, 로피라미드 하이드로클로라이드, 메토틱세이트, 오메프라졸, 폴레이트, 시프로플록사신/텍스트로스-물, 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 플루오시노나이드, 메트로니다졸, 티메로살/붕산, 콜레스티라민/슈크로스, 시프로플록사신 하이드로클로라이드, 하이오시아민 설페이트, 메페리딘 하이드로클로라이드, 미다졸람 하이드로클로라이드, 옥시코돈 hcl/아세트아미노펜, 프로메타진 하이드로클로라이드, 인산나트륨, 설파메톡사졸/트리메토프림, 셀레콕시브, 폴리카르보필, 프로프시펜 나프실레이트, 하이드로코르티손, 멀티비타민, 발살라지드 이나트륨, 코데인 포스페이트/apap, 콜레세벨람 hcl, 시아노코발라민, 엽산, 레보플록사신, 메틸프레드니솔론, 나탈리주마브 및 인터페론-감마와 배합될 수 있다.

[0568] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이클로포스포미드; 사이클로스포린; 메토틱세이트; 4-아미노피리딘; 티자닌딘; 인터페론- β 1a(AVONEX; Biogen); 인터페론- β 1b(BETASERON;

Chiron/Berlex); 인터페론 α -n3(Interferon Sciences/Fujimoto), 인터페론- α (Alfa Wassermann/J&J), 인터페론 β 1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics), 페그인터페론 α 2b(Enzon/Schering-Plough), 코폴리머 1(Cop-1; COPAXONE; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고압 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라브리빈; 다른 사람 사이토킨 또는 성장인자 및 이의 수용체, 예컨대 TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-23, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF에 대한 항체 또는 길항제. 본 발명의 결합 단백질은 CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90과 같은 세포 표면 분자 또는 이의 리간드에 대한 항체와 조합될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질은 또한 제제, 예컨대 메토크세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 예컨대 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 효능제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린작용제, TNF α 또는 IL-1과 같은 전염증성 사이토킨에 의한 시그널 전달을 방해하는 제제(예, IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환효소 억제제, TACE 억제제, T-세포 시그널 전달 억제제, 예컨대 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 용해성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예, 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 소염성 사이토킨(예, IL-4, IL-10, IL-13 및 TGF β) 및 bcl-2 억제제와 배합될 수 있다.

[0569] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 바람직한 예에는 인터페론 β , 예컨대 IFN β 1a 및 IFN β 1b; 코팍손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 예컨대 카스파제-1 억제제, IL-1 억제제, TNF 억제제 및 CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체가 포함된다.

[0570] 본 발명의 결합 단백질은 또한 제제, 예컨대 알람투주마브, 드로나비롤, 유니메드, 다클리주마브, 미토크산트론, 크살리 프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주마브, 신나비돌, α -임류노킨 NNS03, ABR-215062, Anergix.MS, 케목킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, LEM(리포좀 캡슐화된 미토크산트론), THC.CBD(칸나비노이드 효능제) MBP-8798, 메소프람(PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈, 알로트랩 1258(RDP-1258), sTNF-R1, 탈람과넬, 테리플루노마이드, TGF-베타2, 티플리모타이드, VLA-4 길항제(예컨대, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), 인터페론 감마 길항제, IL-4 효능제와 배합될 수 있다.

[0571] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 협심증 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 아스피린, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 메토프롤롤 석시네이트, 아테놀로, 메토프롤롤 타르트레이트, 암로디핀 베실레이트, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 클로피도그렐 비셀레이트, 니페디핀, 이토바스타틴 칼슘, 염화칼륨, 후로세미드, 심바스타틴, 베라파밀 hcl, 디곡신, 프로프라놀롤, 하이드로클로라이드, 카베딜롤, 리시노프릴, 스피로노락톤, 하이드로클로로티아지드, 에나라프릴 말레이트, 나돌로, 라미프릴, 에녹사파린 나트륨, 헤라핀 나트륨, 발사르탄, 소탈로 하이드로클로라이드, 페노피브레이트, 에체티미브, 부메타니드, 로사탄 포타슘, 리시노프릴/하이드로클로로티아지드, 펠로디핀, 캅토프릴, 비소프롤롤 푸마레이트.

[0572] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 강직 척추염 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 이부프로펜, 디클로페낙 및 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도메타신, 디클로페낙, 셀레콕시브, 로페콕시브, 설파살라진, 메토크세이트, 아자티오프린, 미노시클린, 프레드니손, 에타너셉트, 인플릭시마브.

[0573] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 천식 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 알부테롤, 살메테롤/플루티카손, 몬테루카스트 나트륨, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소니드, 프레드니손, 살메테롤 크시나포에이트, 레발부테롤 hcl, 알부테롤 설페이트/이프라트로프, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론 아세트나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 이프라트로프 브로마이드, 아지트로마이신, 피르부테롤 아세테이트, 프레드니솔론, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 클라리트로마이신, 자피르루카스트, 포르모테롤 푸마레이트, 인플루엔자 바이러스 백신, 메틸프레드니솔론, 아목시실린 트리하이드레이트, 플루니솔라이드, 알레르기 주사, 크로몰린 나트륨, 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 플루니솔라이드/멘톨, 아목시실린/클라불라네이트, 레보플록사신, 흡입기 보조 장치, 구아이페네신, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 목시플록사신 hcl, 독시사이클린 하이드레이트, 구아이페네신/d-메토판, p-에페드린/cod/클로페니르, 가티플록사신, 세테리진 하이드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트, 살메테롤 신나포에이트, 벤조나테이트, 세팔렉신, pe/하이드로코돈/클로르페니르, 세티리진 hcl/슈도에페드, 페닐에프린/cod/프로메타진, 코데인/프로메타진, 세프프로질, 텍사메타손, 구아이페네신/슈도에페드린, 클로페니라민/하이드로코돈, 네도크로밀 나트륨, 테르부탈린 설페이트, 에피네프린, 메틸프레드니솔론, 메타프로테레놀 설페이트.

- [0574] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 COPD 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 알부테롤 설페이트/이프라트로퓴, 이프라트로퓴 브로마이드, 살메테롤/플루티카손, 알부테롤, 살메테롤 크시나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 프레드니손, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 몬테루카스트 나트륨, 부테소니드, 포르모테롤 푸마레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 레보플록사신, 구아이페네신, 아지트로마이신, 베클로메타손 디프로피오네이트, 레발부테올 hcl, 플루니솔라이드, 세프트리악손 나트륨, 아목시실린 트리하이드레이트, 가티플록사신, 자피르루카스트, 아목시실린/클라불라네이트, 플루니솔라이드/멘톨, 클로르페니라민/하이드로코돈, 메타프로테레놀 설페이트, p-데페드린/로라타딘, 테르부탈린 설페이트, 티오트로퓴 브로마이드, (R,R)-포르모테롤, TgAAT, 실로밀라스트, 로플루밀라스트.
- [0575] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 HCV 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 인터페론-알파-2a, 인터페론-알파-2b, 인터페론-알파 con1, 인터페론-알파-n1, 폐결핵된 인터페론-알파-2a, 폐결핵된 인터페론-알파-2b, 리바비린, 페그인터페론 알파-2b + 리바비린, 우르소데옥시콜린산, 글리시리진산, 티말파신, 막사민, VX-497 및 표적, 즉 HCV 폴리머라제, HCV 프로테아제, HCV 헬리카제, HCV IRES(내부 리보솜 진입 부위)의 간섭을 통해 HCV를 치료하는데 사용되는 임의의 화합물.
- [0576] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 특발폐섬유증 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 프레드니손, 아자티오프린, 알부테롤, 콜히친, 알부테롤 설페이트, 디곡신, 감마 인터페론, 메틸프레드니솔론 sod succ. 로라제팜, 후로세미드, 리시노프릴, 니트로글리세린, 스피로놀락톤, 시클로포스파미드, 이프라트로퓴 브로마이드, 악티노마이신 d, 알테플라스, 플루티카손 프로피오네이트, 레보플록사신, 메타프로테레놀 설페이트, 몰핀 설페이트, 옥시코돈 hcl, 염화칼륨, 트리암시놀론 아세토나이드, 무수 테크로리무스, 칼슘, 인터페론- α , 메토크렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론-감마-1 β .
- [0577] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 심근경색 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 아스피린, 니트로글리세린, 메토프롤롤 타르트레이트, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 클로피도그렐 비설페이트, 카베딜롤, 아테놀롤, 몰핀 설페이트, 메토프롤롤 석시네이트, 워파린 나트륨, 리시노프릴, 이소소르비드 모노니트레이트, 디곡신, 후로세미드, 심바스타틴, 라미프릴, 테넥테플라스, 에나라프릴 말레이트, 토르세미드, 레타바스, 로사탄 포타슘, 퀴나프릴 hcl/mag carb, 부메타니드, 알테플라스, 아날라프릴라트, 아미오다론 하이드로클로라이드, 티로피반 hcl m-하이드레이트, 딜티아젠프 하이드로클로라이드, 캅토프릴, 이르베사탄, 발사탄, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 호시노프릴 나트륨, 리도카인 하이드로클로라이드, 엠티피바타이드, 세파졸린 나트륨, 아트로핀 설페이트, 아미노카프린산, 스피로놀락톤, 인터페론, 소탈롤 하이드로클로라이드, 염화칼륨, 도큐세이트 나트륨, 도부타민 hcl, 알프라졸람, 프라바스타틴 나트륨, 아토바스타틴 칼슘, 미다졸람 염산염, 메페리딘 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 에피네프린, 도파민 하이드로클로라이드, 비파리루딘, 로수바스타틴, 액제티미브/심바스타틴, 아바시미브, 카리포라이드.
- [0578] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 건선 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: KDR의 소분자 억제제, Tie-2의 소분자 억제제, 칼시포트리엔, 클로베타솔 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 타자로텐, 메토크렉세이트, 플루오시노나이드, 베타메타손 diprop 보강형, 플루오시놀론 아세토나이드, 아시트레틴, 타르 샴푸, 베타메타손 발레레이트, 모메타손 후로에이트, 케토코나졸, 프라모신/플루오시놀론, 하이드로코르티손 발레레이트, 플루안드레놀라이드, 우레아, 베타메타손, 클로베타솔 프로피오네이트/에몰, 플루티카손 프로피오네이트, 아지트로마이신, 하이드로코르티손, 보습 포물라, 염산, 테소니드, 피메크로리무스, 콜타르, 디플로라손 디아세테이트, 에타너셉트 폴레이트, 젖산, 메톡살렌, hc/비스무스 subgal/znox/resor, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 섰스크린, 할시노나이트, 살리실산, 안트랄린, 클로코르톨론 피발레이트, 석탄 추출물, 콜타르/살리실산, 콜타르/살리실산/황, 데속시메타손, 디아제팜, 피부연화제, 플루오시노나이드/피부연화제, 광유/피마자유/na lact, 광유/땅콩유, 석유/이소프로필 미리스테이트, 프소랄렌, 살리실산, 비누/트리브롬살란, 티메로살/붕산, 셀레루시브, 인플릭시마브, 사이클로스포린, 알레파셉트, 에팔리주마브, 테크로리무스, 피메크로리무스, PUVA, UVB, 설과살라진.
- [0579] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 건선 관절염 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 메토크렉세이트, 에타너셉트, 로페루시브, 셀레루시브, 염산, 설과살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린다, 베타메타손 diprop 보강형, 인플릭시마브, 메토크렉세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 디클로페낙, 디메틸선폴사이드, 피록시캄, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설페이트, 골드 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 이부프로펜, 리세드로네이트 나트륨, 설과디아진, 티오구아닌, 발데록

시브, 알레파셉트, 에팔리주마브 및 bcl-2 억제제.

[0580] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 재협착증 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 시로리무스, 파클리탁셀, 에버로리무스, 타크로리무스, 조타롤리무스, 아세타미노펜.

[0581] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 좌골신경통 치료제의 비제한적 예에는 다음과 같은 것이 있다: 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 로페록시브, 시클로벤자프린 hcl, 메틸프레드니솔론, 나프록센, 이부프로펜, 옥시코돈 hcl/아세타미노펜, 셀렉코시브, 발데록시브, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 코데인 포스페이트/apap, 트라마돌 hcl/아세타미노펜, 메탁사론, 멜록시감, 메토카르바몰, 리도카인 하이드로클로라, 디플로페낙 나트륨, 가바펜틴, 텍사메타손, 카리소프로돌, 케토롤락 트로메타민, 인도메타신, 아세타미노펜, 디아제팜, 나부메돈, 옥시코돈 hcl, 티자니딘 hcl, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 프로폭시펜 냅실레이트/apap, asa/oxydod/옥시코돈 ter, 이부프로펜/하이드로코돈 bit, 트라마돌 hcl, 에토돌락, 프로폭시펜 hcl, 아미트립틸린 hcl, 카리소프로돌/코데인 phos/asa, 몰핀 설페이트, 멀티비타민, 나프록센 나트륨, 오르페나드린 시트레이트, 테마제팜.

[0582] 본 발명의 결합 단백질과 배합될 수 있는 SLE(루푸스) 치료제의 바람직한 예에는 다음과 같은 것이 있다: NSAID, 예컨대 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시감, 인도메타신; COX2 억제제, 예컨대 셀레코시브, 로페록시브, 발데록시브; 항말라리아제, 예컨대 하이드록시클로로퀸; 스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 부데노사이드, 텍사메타손; 세포독성제, 예컨대 아자티오프린, 시클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트; PDE4 억제제 또는 퓨린 합성 억제제, 예컨대 셀레셉트. 본 발명의 결합 단백질은 또한 설과살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, 이무란 및 IL-1과 같은 전염증성 사이토키인의 합성, 생산 또는 작용을 방해하는 제제, 예컨대 IL-1 β 전환효소 억제제 및 IL-1ra와 같은 카스파제 억제제와 배합될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질은 또한 T 세포 시그널 전달 억제제, 예컨대 티로신 키나제 억제제; 또는 T 세포 활성화 분자를 표적으로 하는 분자, 예컨대 CTLA-4-IgG 또는 항-B7계 항체, 항-PD-1계 항체 등과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 결합 단백질은 IL-11 또는 항사이토킨 항체, 예컨대 포노토리주마브(항-IFN γ 항체) 또는 항수용체 항체, 예컨대 항-IL-6 수용체 항체 및 B-세포 표면 분자에 대한 항체와 조합될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합부는 LJP 394(아베티무스), B-세포를 불활성화시키거나 고갈시키는 제제, 예컨대 리툭시마브(항-CD20 항체), 림포스테트-B(항-BlyS 항체), TNF 길항제, 예컨대 항-TNF 항체, D2E7(PCT 공개 WO 97/29131; HUMIRA), CA2(REMICADE), CDP571, TNFR-Ig 작제물(P75TNFRIG(ENBREL) 및 p55TNFRIG(LENERCEPT)) 및 bcl-2 억제제와 함께 사용될 수 있는데 그 이유는 유전자전이 마우스에서 bcl-2 과발현이 낭창과 같은 표현형을 유발하는 것으로 입증되었고(문헌참조: Marquina, Regina et al., Journal of Immunology(2004), 172(11), 7177-7185) 따라서 이의 억제제가 치료학적 효과를 가질 것으로 예상되기 때문이다.

[0583] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 결합 단백질의 "치료학적 유효량" 또는 "예방학적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료학적 유효량"이란 용어는 원하는 치료 결과를 수득하기 위한 투여량과 필요 기간 동안의 유효한 양을 의미한다. 상기 항체 또는 항체 일부의 치료학적 유효량은 당업자라면 결정할 수 있는 것으로서, 질병 상태, 연령, 성별 및 개체의 체중과 개체 내에서 원하는 반응을 유도해내는 항체 또는 항체 일부의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료학적 유효량은 치료학적 유익 효과가 항체 또는 항체 일부의 임의의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다. "예방학적 유효량"은 원하는 예방학적 결과를 수득하기 위한 투여량 및 필요 기간 동안의 유효한 양을 의미한다. 일반적으로, 예방학적 용량은 질병의 초기 단계전이나 초기 단계에 피검체에 사용되기 때문에 예방학적 유효량은 치료학적 유효량보다 적은 양일 것이다.

[0584] 투여 계획은 원하는 최적 반응(예컨대, 치료학적 또는 예방학적 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 1회의 일시주사를 투여할 수도 있고, 여러 분할 용량을 경시적으로 투여할 수도 있으며 또는 치료 상황의 위급성에 따라 비례하여 감소 또는 증가된 용량을 투여할 수도 있다. 특히, 투여 용이성과 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 조제하는 것이 유리하다. 본 명세서에 사용된 투여 단위 형태는 치료하는 포유동물 피검체에 대하여 단일 투여량으로서 적당한 물리적으로 분리된 단위를 의미한다. 따라서, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 제공하도록 계산된 소정 양의 활성 화합물을 포함한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 활성 화합물의 독특한 특징 및 수득하고자 하는 특정 치료 또는 예방학적 효과, 및 (b) 개체의 민감도 치료에 있어서 상기 활성 화합물을 배합하는 기술 고유의 제한에 따라 결정되고 직접 좌우된다.

[0585] 본 발명의 결합 단백질의 치료학적 또는 예방학적 유효량에 대한 비제한의 예시적 범위는 0.1 내지 20mg/kg, 더 바람직하게는 1 내지 10mg/kg 이다. 용량 값이 완화될 병태의 유형 및 중증도에 따라 다양할 수 있음을 주지해

야 한다. 또한, 투여량 값은 개체의 필요 및 조성물 투여를 관리하거나 감독하는 자의 전문가적 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하며, 본 명세서에 제시된 투여량 범위는 예시적일 뿐이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아님을 명심해야 한다.

[0586] 본원에 기재된 발명의 방법이 기타 적합하게 변형되고 적용될 수 있고 본 발명의 범위 또는 본원에 기재된 양태로부터 벗어나지 않고서도 적합한 등가물을 사용하여 변형되고 적용될 수 있다는 것은 당업자에게 자명하다. 현재 본 발명을 상세하게 설명했고 이와 동일하게 하기의 실시예를 참조로 보다 명백하게 이해될 수 있을 것이고 당해 실시예는 설명을 목적으로 포함된 것이지 본 발명을 제한하고자 한 것은 아니다.

[0587] V. 진단

[0588] 본원에 기재된 내용은 또한 진단 적용을 제공한다. 이것은 하기에서 추가로 설명된다.

[0589] I. 분석 방법

[0590] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 DVD-Ig를 사용하여 시험 샘플에서 분석물(또는 이의 단편)의 존재, 양 또는 농도를 결정하는 방법을 제공한다. 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적합한 분석이 당해 방법에 사용될 수 있다. 이의 예는 면역분석, 예를 들어, 샌드위치 면역분석(예를 들어, 모노클로날, 폴리클로날 및/또는 DVD-Ig 샌드위치 면역분석 또는 이의 임의의 변형(예를 들어, 모노클로날/DVD-Ig, DVD-Ig/폴리클로날 등)을 포함하지만 이에 제한되지 않고 방사성동위원소 검출(방사성면역분석(RIA)) 및 효소 검출(효소 면역분석(EIA) 또는 효소 결합된 면역흡착 분석(ELISA)(예를 들어, Quantikine ELISA 분석, R&D Systems, Minneapolis, MN)), 경쟁 억제 면역분석(예를 들어, 정배향 및 역배향), 형광 편광 면역분석(FPIA), 효소 다중 면역분석 기술(EMIT), 생물 발광 공명 에너지 전달(BRET), 및 균일한 화학발광 분석 등을 포함한다. SELDI 기본 면역분석에서, 목적하는 분석물(이의 단편)에 특이적으로 결합하는 포획 시약은 질량 분광측정 프로브, 예를 들어, 예비활성화된 단백질 칩 어레이에 부착된다. 당해 분석물(또는 이의 단편)은 이어서 바이오칩상에 특이적으로 포획되고 포획된 분석물(또는 이의 단편)은 질량 분광측정에 의해 검출된다. 또는 분석물(또는 이의 단편)은 포획 시약으로부터 용출되고 통상의 MALDI (매트릭스 원조 레이저 탈착/이온화 또는 SELDI에 의해 검출된다. 화학발광 나노입자 면역분석, 특히, ARCHITECT®

자동화 분석기(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)를 사용하는 면역분석은 바람직한 면역분석의 한 예이다.

[0591] 뇨, 혈액, 혈청 및 혈장 및 기타 체액을 수거하고, 취급하고 프로세싱하기 위해 당업계에 널리 공지된 방법인 본 발명의 수행을 위해 사용되고, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 DVD-Ig가 면역진단 시약으로서 및/또는 분석물 면역분석 키트에서 사용되는 경우이다. 시험 샘플은 목적하는 분석물에 추가로 항체, 항원, 합텐, 호르몬, 약물, 효소, 수용체, 단백질, 펩타이드, 폴리펩타이드, 올리고뉴클레오타이드 및/또는 폴리뉴클레오타이드와 같은 잔기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 당해 샘플은 피험체로부터 수득되는 전혈 샘플일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 면역 분석 전에 시험 샘플, 특히, 전혈을 전처리 시약으로 처리될 필요가 있거나 요망될 수 있다. 전처리가 필요하지 않은 경우라도(예를 들어, 대부분 뇨 샘플), 전처리가 임의로 수행될 수 있다(예를 들어, 상업적 플랫폼상의 계획의 일부로서).

[0592] 전처리 시약은 본 발명의 면역분석 및 키트와 함께 사용하기에 적당한 임의의 시약일 수 있다. 전처리는 임의로 다음을 포함한다: (a) 하나 이상의 용매(예를 들면, 메탄올 및 에틸렌 글리콜) 및 임의로 염, (b) 하나 이상의 용매 및 염, 및 임의로 세제, (c) 세제, 또는 (d) 세제 및 염. 전처리 시약은 당업계에 공지되어 있고 이러한 전처리는 예를 들어, 문헌[참조: 예를 들어, Yatscoff et al., Abbott TDx Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporin in Whole Blood, Clin. Chem. 36: 1969-1973 (1990), and Wallemacq et al., Evaluation of the New AxSYM Cyclosporine Assay: Comparison with TDx Monoclonal Whole Blood and EMIT Cyclosporine Assays, Clin. Chem. 45: 432-435 (1999)]에 기재된 바와 같은 Abbott TDx, AxSYM®

, 및 ARCHITECT®

분석기(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), 및/또는 상업적으로 시판되는 것으로서 사용될 수 있다. 추가로 전처리는 문헌[참조: Abbott's U.S. Pat. No. 5,135,875, European Pat. Pub. No. 0 471 293, U.S. Provisional Pat. App. 60/878,017, filed December 29, 2006, and U.S. Pat. App. Pub. No. 2008/0020401 (전처리에 관하여 이의 전반적인 기재 내용이 본원에 참조로서 인용된다)]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

전처리 시약은 이중성 제제 또는 동중성 제제일 수 있다.

- [0593] 이중성 전처리 시약의 사용으로, 전처리 시약은 샘플에 존재하는 분석물 결합 단백질(예를 들어, 분석물 또는 이의 단편에 결합할 수 있는 단백질)을 침전시킨다. 당해 전처리 단계는 샘플에 전처리 제제의 첨가로 형성된 혼합물의 상등액을 침전된 분석물 결합 단백질로부터 분리함에 의해 임의의 분석물 결합 단백질을 제거함을 포함한다. 당해 분석에서, 임의의 결합 단백질이 부재인 혼합물의 상등액이 당해 분석에 사용되고 직접 항체 포획 단계로 진행된다.
- [0594] 동중의 전처리 시약의 사용시에는 당해 분리 단계가 없다. 시험 샘플 및 전처리 시약의 전체 혼합물을 표지된 항-분석물 항체(또는 항원적으로 반응성인 이의 단편)와 같은 분석물(또는 이의 단편)에 대해 표지된 특이적 결합 파트너와 접촉시킨다. 당해 분석을 위해 사용되는 전처리 시약은 제1 특이적 결합 파트너에 의한 포획 전 또는 포획 동안에 전처리된 시험 샘플 혼합물중에 희석시킨다. 당해 희석에도 불구하고, 특정 양의 전처리 시약은 포획동안에 시험 샘플 혼합물중에 존재(또는 잔류)한다. 본 발명에 따라, 표지된 특이적 결합 파트너는 DVD-Ig (또는 이의 단편, 변이체, 또는 변이체의 단편)일 수 있다.
- [0595] 이중성 포맷에서, 시험 샘플이 피험체로부터 수득된 후 제1 혼합물을 제조한다. 당해 혼합물은 분석물(또는 이의 단편)에 대해 평가된 시험 샘플 및 제1 특이적 결합 파트너를 포함하고, 여기서, 제1 특이적 결합 파트너 및 시험 샘플중에 함유된 임의의 샘플은 제1 특이적 결합 파트너-분석물 복합체를 형성한다. 바람직하게, 제1 특이적 결합 파트너는 항-분석물 항체 또는 이의 단편이다. 제1 특이적 결합 파트너는 본원에 기재된 바와 같은 DVD-Ig (또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편). 혼합물을 형성하기 위해 시험 샘플 및 기타 특이적 결합 파트너가 첨가되는 순서는 중요하지 않다. 바람직하게, 제1 특이적 결합 파트너는 고정상에 고정화된다. 면역분석(제1 특이적 결합 파트너 및 임의로 제2 특이적 결합 파트너에 대해)에 사용되는 고정상은 자기 입자, 비드, 시험 튜브, 미세적정 플레이트, 큐벳, 막, 스캐폴딩 분자, 필름, 여과지, 디스크 및 칩(이에 제한되지 않음)과 같은 당업계에서 공지된 임의의 고정상일 수 있다.
- [0596] 제1 특이적 결합 파트너-분석물 복합체를 함유하는 혼합물이 형성된 후, 임의의 결합되지 않은 분석물이 당업계에 공지된 임의의 기술을 사용하여 복합체로부터 제거된다. 예를 들면, 비결합된 분석물은 세척에 의해 제거될 수 있다. 바람직하게, 그러나, 제1 특이적 결합 파트너는 시험 샘플중에 존재하는 임의의 분석물을 초과하여 존재하여 시험 샘플중에 존재하는 모든 분석물은 제1 특이적 결합 파트너에 의해 결합되어 있다.
- [0597] 임의의 비결합된 분석물이 제거된 후, 제1 특이적 결합 파트너는 제1 특이적 결합 파트너-분석물-제2 특이적 결합 파트너 복합체를 형성하기 위해 혼합물에 첨가된다. 제2 특이적 결합 파트너는 바람직하게 제1 특이적 결합 파트너에 의해 결합된 분석물상의 에피토프와는 상이한 분석물상의 에피토프에 결합하는 항-분석물 항체이다. 더욱이, 또는 바람직하게, 제2 특이적 결합 파트너는 상기된 바와 같은 검출가능한 표지로 표지되거나 이를 포함한다. 제2 특이적 결합 파트너는 본원에 기재된 바와 같은 DVD-Ig (또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)일 수 있다.
- [0598] 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적합한 검출가능한 표지가 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 표지는 방사성활성 표지(예를 들어, 3H, 125I, 35S, 14C, 32P, 및 33P), 효소적 표지(예를 들어, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼린 퍼옥시다제, 글루코스 6-포스페이트 데하이드로게나제 등), 화학발광 표지(예를 들어, 아크리디늄 에스테르, 티오에스테르, 또는 설폰아미드; 루미놀, 이소루미놀, 펜안트리디늄 에스테르 등), 형광 표지(예를 들어, 플루오레세인(예를 들어, 5 -플루오레세인, 6-카복시플루오레세인, 3'6-카복시플루오레세인, 5(6)-카복시플루오레세인, 6-헥사클로로-플루오레세인, 6-테트라클로로플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트 등)), 로다민, 물리화학적 단백질, R-피지코에리트린, 쿠안탐 도트(예를 들어, 황화아연-캡핑된 셀렌화카드뮴), 온도측정 표지, 또는 면역-폴리머라제 연쇄 반응 표지일 수 있다. 표지로서의 도입, 표지 과정 및 표지 검출은 문헌[참조: Polak and Van Noorden, Introduction to Immunocytochemistry, 2nd ed., Springer Verlag, N.Y. (1997), and in Haugland, Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (1996)(조합된 핸드북 및 문헌(참조: Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon에 의해 공개된 카탈로그)]에서 밝혀졌다. 형광 표지는 FPIA(문헌참조: 미국 특허 제5,593,896호, 제5,573,904호, 제5,496,925호, 제5,359,093호, 및 제5,352,803호, 상기 문헌들은 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다)에 사용될 수 있다. 아크리디늄 화합물은 동중 또는 이중 화학발광 분석중에 검출가능한 표지로서 사용될 수 있다(문헌참조: Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 1324-1328 (2006); Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 2313- 2317 (2004); Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14: 3917-3921 (2004); and Adamczyk et al., Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003)).

- [0599] 바람직한 아크리디늄 화합물은 아크리디늄-9-카복사미드이다. 아크리디늄 9-카복사미드를 제조하는 방법은 문헌[참조: Methods for preparing acridinium 9-carboxamides are described in Mattingly, J. Biolumin. Chemilumin. 6: 107-114 (1991); Adamczyk et al., J. Org. Chem. 63: 5636-5639 (1998); Adamczyk et al., Tetrahedron 55: 10899-10914 (1999); Adamczyk et al., Org. Lett. 1: 779-781 (1999); Adamczyk et al., Bioconjugate Chem. 11: 714-724 (2000); Mattingly et al., In Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications; Dyke, K. V. Ed.; CRC Press: Boca Raton, pp. 77-105 (2002); Adamczyk et al., Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003); 및 미국 특허 제5,468,646호, 제5,543,524호 및 제5,783,699호]에 기재되어 있다(상기 문헌들은 각각 동일한 것에 관한 교시에 대해 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다). 또 다른 바람직한 아크리디늄 화합물은 아크리디늄-9-카복실레이트 아릴 에스테르이다. 아크리디늄-9-카복실레이트 에스테르의 예는 10-메틸-9-(페녹시카보닐)아크리디늄 플루오로설포네이트(제조원(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)으로부터 시판됨)이다. 아크리디늄 9-카복실레이트 아릴 에스테르를 제조하는 방법은 문헌[참조: McCapra et al., Photochem. Photobiol. 4: 1111-21 (1965); Razavi et al., Luminescence 15: 245-249 (2000); Razavi et al., Luminescence 15: 239-244 (2000); 및 미국 특허 제5,241,070호]에 기재되어 있다(상기 문헌들은 각각 동일한 것에 관한 교시에 대해 그 전체가 참조로서 인용된다). 아크리디늄-9-카복실레이트 아릴 에스테르 및 이의 용도에 관한 추가의 세부사항은 US 2008-0248493에 기재되어 있다.
- [0600] 화학발광 분석(상기된 바와 같은 아크리디늄 또는 다른 화학발광제를 사용하는)은 문헌[참조: Adamczyk et al., Anal. Chim. Acta 579(1): 61-67 (2006)]에 기재된 방법에 따라 수행할 수 있다. 임의의 적합한 분석 포맷이 사용될 수 있지만, 미세플레이트 화학발광측정기(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)로 신속하게 소량의 다발성 샘플 분석을 수행할 수 있다.
- [0601] 시험 샘플 및 특이적 결합 파트너가 화학발광 분석용 혼합물을 형성하기 위해 첨가되는 순서는 중요하지 않다. 제1 특이적 결합 파트너가 화학발광제(예를 들어, 아크리디늄 화합물)로 표지되는 경우, 검출가능하게 표지된 제1 특이적 결합 파트너-분석물 복합체가 형성된다. 또한, 제2 특이적 결합 파트너가 사용되고 제2 특이적 결합 파트너가 아크리디늄 화합물과 같은 화학발광제로 검출가능하게 표지되는 경우, 검출가능하게 표지된 제1 특이적 결합 분석물 제2 비특이적 결합 파트너 복합체가 형성된다. 임의의 비결합된 특이적 결합 파트너는 표지된 또는 비표지된 것에 상관없이 세척과 같은 당업계에 공지된 임의의 기술을 사용하여 혼합물로부터 제거될 수 있다.
- [0602] 과산화수소는 혼합물중에서 동일계에서 생성될 수 있거나 상기된 아크리디늄 화합물 첨가 전, 이와 동시에 또는 이후에 혼합물에 제공되거나 공급될 수 있다(예를 들어, 과산화수소의 공급원은 과산화수소를 함유하는 것으로 공지된 하나 이상의 완충액 또는 기타 용액이다). 과산화수소는 당업자에게 자명한 바와 같은 다수의 방식으로 동일계에서 생성될 수 있다.
- [0603] 샘플에 하나 이상의 염기성 용액의 동시 또는 후속적 첨가시, 검출가능한 시그널, 즉, 화학발광 시그널(분석물의 존재를 지적함)이 생성된다. 염기성 용액은 10 이상, 바람직하게는 12 이상의 pH를 갖는다. 염기성 용액의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화암모늄, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼슘, 탄산칼슘, 및 중탄산칼슘을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 샘플에 첨가된 염기성 용액의 양은 염기성 용액의 농도에 의존한다. 사용되는 염기성 용액의 농도를 기준으로, 당업자는 샘플에 첨가하기 위한 염기성 용액의 양을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0604] 생성된 화학발광 시그널은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 생성된 시그널 강도를 기준으로, 샘플중의 분석물의 양은 정량될 수 있다. 구체적으로, 샘플중의 분석물의 양은 생성된 시그널의 강도에 비례한다. 존재하는 분석물의 양은 분석물에 대한 표준 곡선에 대해 생성된 빛의 양을 비교하거나 참조 표준 물질과 비교하여 정량할 수 있다. 표준 곡선은 질량 분광측정, 중력측정 방법 및 당업계에 공지된 다른 기술에 의해 공지된 농도의 분석물의 연속 희석액 또는 용액을 사용하여 생성될 수 있다. 화학발광제로서 아크리디늄 화합물의 사용에 대한 강조와 함께 기재되지만 당업자는 기타 화학발광제의 사용을 위해 당해 기재내용을 용이하게 적용할 수 있다.
- [0605] 분석물 면역분석은 일반적으로 샌드위치 포맷(이에 제한되지 않음)과 같은 당업계에 공지된 임의의 포맷을 사용하여 수행할 수 있다. 구체적으로, 하나의 면역분석 포맷에서, 2개 이상의 항체를 사용하여 샘플중의 사람 분석물 또는 이의 단편과 같은 분석물을 분리하고 정량한다. 보다 구체적으로, 2개 이상의 항체는 "샌드위치"로서 언급되는 면역 복합체를 형성하는 분석물(또는 이의 단편)상에 상이한 에피토프들에 결합한다. 일반적으로, 면역분석에서, 하나 이상의 항체(이들 항체는 "포획" 항체 또는 "포획" 항체들로서 흔히 언급된다)를 사용하여 시

험 샘플중에 분석물(또는 이의 단편)을 포획하고 하나 이상의 항체를 사용하여 샌드위치에 검출가능한(즉, 정량 가능한) 표지를 결합시킬 수 있다(이들 항체는 흔히 "검출 항체", "검출 항체들", "접합체" 또는 "접합체들"로서 언급된다). 따라서, 샌드위치 면역분석 포맷과 관련하여, 본원에 기재된 바와 같은 DVD-Ig (또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)를 포획 항체, 검출 항체 또는 둘다로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 분석물(또는 이의 단편)상에 제1 에피토프에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 하나의 DVD-Ig는 포획 항체로서 사용될 수 있고/있거나 분석물(또는 이의 단편)상에 제2 에피토프와 결합할 수 있는 도메인을 갖는 또 다른 DVD-Ig는 검출 항체로서 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 분석물(이의 단편)상에 제1 에피토프와 결합할 수 있는 제1 도메인 및 분석물(또는 이의 단편)상에 제2 에피토프와 결합할 수 있는 제2 도메인을 갖는 DVD-Ig는 포획 항체 및/또는 검출 항체로서 사용될 수 있다. 또한, 제1 분석물(또는 이의 단편)상에 에피토프를 결합할 수 있는 제1 도메인 및 제2 분석물(또는 이의 단편)상에 에피토프와 결합할 수 있는 제2 도메인을 갖는 하나의 DVD-Ig는 2개 이상의 분석물을 검출하고 임의로 정량하기 위해 포획 항체 및/또는 검출 항체로서 사용될 수 있다. 분석물이 동종성 또는 이종성일 수 있는 단량체 형태 및 이량체/다량체 형태와 같은 1개 이상의 형태로 샘플중에 존재할 수 있는 경우에, 단량체 형태상에서만 노출된 에피토프에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 하나의 DVD-Ig 및 이량체/다량체 형태의 상이한 부분상의 에피토프와 결합할 수 있는 도메인을 갖는 또 다른 DVD-Ig는 포획 항체 및/또는 검출 항체로서 사용되어 검출을 가능하게 하고 상이한 형태의 소정의 분석물을 정량할 수 있게 한다. 추가로, 단일 DVD-Ig내 및/또는 DVD-Ig 사이에 차등적 친화성을 갖는 DVD-Ig를 사용하여 결합가 잇점을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 면역분석과 관련하여, 이것은 일반적으로 DVD-Ig의 구조물내 하나 이상의 링커를 혼입시키기 위해 도움을 줄 수 있거나 요망될 수 있다. 존재하는 경우, 최적으로 링커는 외곽 도메인에 의한 또 다른 에피토프의 결합 뿐만 아니라 내부 도메인에 의한 에피토프의 결합을 가능하게 하기 위해 충분한 길이 및 구조적 실행가능성을 가져야만 한다. 이와 관련하여, DVD-Ig가 2개의 상이한 분석물과 결합할 수 있고 하나의 분석물이 또 다른 분석물보다 큰 경우, 바람직하게 대형 분석물은 외곽 도메인에 의해 결합된다.

[0606] 일반적으로 말해서, 분석물(또는 이의 단편)에 대해(함유된 것으로 의심되는) 시험된 샘플은 동시에 또는 후속적으로 및 임의의 순서로 하나 이상의 포획 항체(또는 항체들) 및 하나 이상의 검출 항체(이것은 제2 검출 항체 또는 제2 검출 항체일 수 있거나 심지어 연속적으로 번호를 매긴 항체, 예를 들어, 경우에 따라 포획 및/또는 검출 항체가 다중 항체를 포함한다)와 접촉시킬 수 있다. 예를 들어, 시험 샘플은 먼저 하나 이상의 포획 항체와 접촉시킴에 이어서 연속적으로 하나 이상의 검출 항체와 접촉시킬 수 있다. 또한 시험 샘플은 먼저 하나 이상의 검출 항체와 접촉시키고 이어서 (연속적으로) 하나 이상의 포획 항체와 접촉시킬 수 있다. 또 다른 양태에서, 시험 샘플은 포획 항체 및 검출 항체와 동시에 접촉시킬 수 있다.

[0607] 샌드위치 분석 포맷에서, 분석물(또는 이의 단편)을 함유하는 의심되는 샘플은 먼저 제1 항체/분석물 복합체의 형성을 허용하는 조건하에서 하나 이상의 제1 포획 항체와 접촉시킨다. 하나 이상의 포획 항체가 사용되는 경우, 2개 이상의 포획 항체를 포함하는 제1 포획 항체/분석물 복합체가 형성된다. 샌드위치 분석에서, 당해 항체, 즉, 바람직하게 하나 이상의 포획 항체가 시험 샘플에서 예상되는 몰 과량의 최대량의 분석물(또는 이의 단편)에 사용된다. 예를 들어, 완충액(예를 들어, 미세입자 피복 완충액) ml당 약 5 μ g 내지 약 1 mg의 항체가 사용될 수 있다.

[0608] 단지 하나의 항체에 의한 결합이 요구되기 때문에 작은 분석물을 측정하기 위해 흔히 사용되는 경쟁 억제 면역분석은 연속적 및 통상적 포맷을 포함한다. 연속적 경쟁 억제 면역분석에서, 목적하는 분석물에 대한 포획 항체를 미세적정 플레이트 또는 기타 고체 지지체의 웰상으로 피복시킨다. 목적하는 분석물을 함유하는 샘플이 웰에 첨가되는 경우, 목적하는 분석물은 포획 항체에 결합한다. 세척 후, 공지된 양의 표지된(예를 들어, 비오틴 또는 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)) 분석물을 당해 웰에 첨가한다. 효소적 표지에 대한 기질은 시그날을 생성할 필요가 있다. HRP를 위해 적합한 기질의 예는 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB)이다. 세척 후, 표지된 분석물에 의해 생성된 시그날은 측정하고 샘플중의 분석물의 양과 반비례한다. 통상적인 경쟁 억제 면역분석에서, 목적하는 분석물에 대한 항체는 고형상 지지체(예를 들어, 미세입자 플레이트의 웰)상으로 피복시킨다. 그러나, 연속적인 경쟁 억제 면역분석 같지 않게 당해 샘플 및 표지된 분석물은 동시에 웰에 첨가한다. 샘플 중의 임의의 분석물은 포획 항체에 결합하는 것에 대해 표지된 분석물과 경쟁한다. 세척 후, 표지된 분석물에 의해 생성된 시그날을 측정하고 샘플중의 분석물의 양에 반비례한다.

[0609] 임의로, 시험 샘플을 하나 이상의 포획 항체(예를 들어, 제1 포획 항체)와 접촉시키기 전에, 하나 이상의 포획 항체를, 시험 샘플로부터 제1 항체/분석물(또는 이의 단편) 복합체의 분리를 촉진시키는 고형 지지체상에 결합시킬 수 있다. 포획 항체가 결합된 기질은 샘플로부터 포획 항체-분석물 복합체의 분리를 촉진시키는 임의의 적합한 고형 지지체 또는 고형상일 수 있다.

[0610] 이의 예는 미세적정 플레이트와 같은 플레이트의 웰, 시험 튜브, 다공성 겔(예를 들어, 실리카 겔, 아가로스, 텍스트란, 또는 젤라틴), 중합체 필름(예를 들어, 폴리아크릴아미드), 비드(예를 들어, 폴리스티렌 비드 또는 자기 비드), 여과기/막(예를 들어, 니트로셀룰로스 또는 나일론) 스트립, 미세입자(예를 들어, 라텍스 입자, 자기화될 수 있는 미세입자(예를 들어, 산화철 또는 산화크로뮴 및 동중 또는 이중 중합체 피복물을 갖고 반경이 약 1 내지 10 μ m)를 포함한다. 당해 기질은 항원과 결합하기에 적합한 표면 친화성 및 검출 항체에 의한 접근을 허용하기에 충분한 다공성을 갖는 적합한 다공성 물질을 포함할 수 있다. 수화된 상태의 젤라틴성 물질이 사용될 수 있지만 미세다공성 물질이 일반적으로 바람직하다. 당해 다공성 기질은 바람직하게 두께가 약 0.01 내지 약 0.5mm, 바람직하게는 약 0.1mm인 쉬트 형태이다. 공극 크기는 상당히 다양할 수 있지만 바람직하게 공극 크기는 약 0.025에서 약 15 μ m이고 보다 바람직하게는 약 0.15에서 약 15 μ m이다. 당해 기질의 표면은 항체의 기질로의 공유 결합을 유발하는 화학적 공정에 의해 활성화될 수 있다. 일반적으로 항원 또는 항체의 기질로의 소수성 힘을 통한 흡착에 의한 비가역적 결합이 생성된다. 또한, 화학적 커플링 제제 또는 기타 다른 수단을 사용하여 항체를 기질로 공유결합시킬 수 있고 단, 당해 결합은 분석물에 결합하는 항체의 능력을 방해하지 않는다. 또는, 당해 항체는 사전에 스트렙트아비딘 (예를 들어, DYNAL[®]

Magnetic Beads, Invitrogen, Carlsbad, CA) 또는 비오틴으로 피복된 미세입자(예를 들어, Power-BindTM-SAM-MP 스트렙트아비딘 피복된 미세입자(Seradyn, Indianapolis, IN)) 또는 항-중-특이적 모노클로날 항체와 결합될 수 있다. 필요하다면, 당해 기질은 다양한 기능성 그룹과의 반응을 허용하기 위해 유도체화될 수 있다. 당해 유도체화는 특정 커플링제의 사용을 요구하고 이의 예는 말레산 무수물, N-하이드록시수축신이미드, 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 경우에 따라, 하나 이상의 포획 시약, 예를 들어, 항체(또는 이의 단편)를 포함하지만 이에 제한되지 않고 분석물에 특이적인 이의 각각은 상이한 물리적 또는 허용가능한 위치(예를 들어, 바이오칩 배위(문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 제6,225,047호; Int'l Pat. App. Pub. No. WO 99/51773; 미국 특허 제6,329,209호; Int'l Pat. App. Pub. No. WO 00/56934, and U.S. Pat. No. 5,242,828)]에서 고정상에 부착될 수 있다. 포획 시약이 고정 지지체로서 질량 분광측정 프로브에 부착되는 경우, 당해 프로브에 결합된 분석물의 양은 레이저 탈착 이온화 질량 분광측정에 의해 검출될 수 있다. 또는, 단일 칼럼은 상이한 비드로 패키징될 수 있고 당해 비드는 하나 이상의 포획 시약으로 유도체화되어 단일 위치에서 분석물을 포획한다(참조: 항체 유도체화된 비드 기본 기술, 예를 들어, 루미넥스 xMAP 기술 (Austin, TX)).

[0611] 분석물(또는 이의 단편)에 대해 분석된 시험 샘플을 하나 이상의 포획 항체(예를 들어, 제1 포획 항체)와 접촉시킨 후, 당해 혼합물을, 제1 항체(또는 다중 항체)-분석물(이의 단편) 복합체가 형성되도록 항온처리한다. 항온처리하는 약 2 $^{\circ}$ C 내지 약 45 $^{\circ}$ C의 온도에서 약 4.5 내지 약 10.0의 pH에서 적어도 약 1분 내지 약 18시간, 바람직하게는 약 1 내지 약 24분, 가장 바람직하게는 약 4 내지 약 18분동안 수행될 수 있다. 본원에 기재된 면역분석은 1단계(샘플, 하나 이상의 포획 항체 및 하나 이상의 검출 항체가 모두 연속적으로 또는 동시에 반응 용기에 첨가됨을 의미하는) 또는 1개 이상의 단계, 예를 들어, 1단계 이상, 예를 들어, 2단계, 3단계 등으로 수행할 수 있다.

[0612] (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편) 복합체의 형성 후, 당해 복합체를 이어서 (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편)/제2 검출 항체 복합체)의 형성을 허용하는 조건하에서 하나 이상의 검출 항체와 접촉시킨다. 명백하기 위해 "제2" 항체로서(예를 들어, 제2 검출 항체) 포획되지만, 사실 다중 항체가 포획 및/또는 검출을 위해 사용되는 경우, 하나 이상의 검출 항체가 면역분석에서 사용되는 제2, 제3, 제4 항체 동일 수 있다. 포획 항체/분석물(또는 이의 단편) 복합체가 하나 이상의 검출 항체와 접촉되는 경우, (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편)/(다중) 검출 항체 복합체가 형성된다. 포획 항체(예를 들어, 제1 포획 항체)에 대하여, 하나 이상의 (예를 들어, 제2 및 임의의 연속) 검출 항체가 포획 항체/분석물(또는 이의 단편) 복합체와 접촉되는 경우 상기된 것들과 유사한 조건하에서 항온 처리가 (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편)/(제2 또는 다중) 검출 항체 복합체의 형성을 위해 요구된다. 바람직하게, 하나 이상의 검출 항체는 검출 가능한 표지를 포함한다. 검출가능한 표지는 (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편)(제2 또는 다중) 포획 항체/분석물(또는 이의 단편)/(제2 또는 다중) 검출 항체 복합체의 형성 전, 이와 동시에 이후에 하나 이상의 검출 항체(예를 들어, 제2 검출 항체)에 결합될 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 검출 가능한 표지가 사용될 수 있다(상기 논의를 참조:the Polak and Van Noorden (1997) and Haugland (1996)).

[0613] 검출가능한 표지는 항체에 직접적으로 또는 커플링제를 통해 결합될 수 있다. 사용될 수 있는 커플링제의 예는 EDAC(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 하이드로클로라이드)(제조원: Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)이다. 사용될 수 있는 다른 커플링 제제는 당업계에 공지되어 있다. 항체에 검출가능한 표지를 결합시키는

방법은 당업계에 공지되어 있다. 추가로, 많은 검출가능한 표지는 구입될 수 있거나 합성될 수 있고 당해 표지는 항체로의 검출 가능한 표지의 커플링을 촉진시키는 목적 그룹을 이미 함유하고 있고 예를 들어, CPSP-아크리디늄 에스테르(즉, 9-[N-토실-N-(3-카복시프로필)]-10-(3-설포프로필)아크리디늄 카복사아미드) 또는 SPSP-아크리디늄 에스테르(즉, N10-(3-설포프로필)-N-(3-설포프로필)-아크리디늄-9-카복사아미드)가 있다.

[0614] (제1 또는 다중) 포획 항체/분석물/(제2 또는 다중) 검출 항체 복합체는 표지의 정량 전에 시험 샘플의 나머지에서 분리될 수 있거나 분리될 필요가 없다. 예를 들어, 하나 이상의 포획 항체(예를 들어, 제1 포획 항체)가 웰 또는 비드와 같은 고정 지지체에 결합되는 경우, 분리는 고정 지지체와의 접촉으로부터 유체(시험 샘플의 유체)를 제거함에 의해 달성될 수 있다. 또는, 적어도 제1 포획 항체가 고정 지지체에 결합되는 경우, 이것은 분석물-함유 샘플 및 하나 이상의 제2 검출 항체와 동시에 접촉시켜 제1(다중) 항체/분석물/제2 (다중) 항체 복합체를 형성할 수 있고 이어서 당해 고정 지지체와의 접촉으로부터 유체(시험 샘플)를 제거한다. 적어도 제1 포획 항체가 고정 지지체에 결합되지 않은 경우(제1 또는 다중) 포획 항체/분석물/(제2 또는 항체) 검출 항체 복합체는 표지 양의 정량을 위해 시험 샘플로부터 제거될 필요는 없다.

[0615] 표지된 포획 항체/분석물/검출 항체 복합체(예를 들어, 제1 포획 항체/분석물/제2 검출 항체 복합체)의 형성 후, 복합체내 표지의 양은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 정량한다. 예를 들어, 효소적 표지가 사용되는 경우, 표지된 복합체는 발색과 같이 반응이 정량가능할 수 있는 표지에 대한 기질과 반응시킨다. 표지가 방사성화합물 표지인 경우, 당해 표지는 섬광 계수기와 같은 적당한 수단을 사용하여 정량한다. 표지가 형광 표지인 경우, 당해 표지는 한 색상의 빛("여기 파장"으로서 공지됨)으로 표지를 자극시키고 자극에 반응하여 표지에 의해 방출되는 또 다른 색상("방출 파장"으로서 공지됨)을 검출함에 의해 정량한다. 표지가 화학발광 표지인 경우, 당해 표지는 가시적으로 또는 발광측정기, X-선 필름, 고속 사진 필름, CCD 필름 등을 사용함에 의해 방출되는 빛을 검출함에 의해 정량된다. 일단 복합체내 표지의 양이 정량된 경우 시험 샘플중의 분석물 또는 이의 단편의 농도는 적당한 수단, 예를 들어, 공지된 농도의 분석물 또는 이의 단편의 연속 희석을 사용하여 생성된 표준 곡선을 사용함에 의해 결정한다. 분석물 또는 이의 단편의 연속 희석을 사용하는 것 외에 표준 곡선은 질량 분광 측정 및 다른 당업계에 공지된 기술에 의한 중력측정으로 생성될 수 있다.

[0616] ARCHITECT®

분석기를 사용하는 화학발광 미세입자 분석에서, 접합체 희석 pH는 약 6.0 +/- 0.2이어야만 하고, 미세입자 피복 완충액은 약 실온(즉, 약 17 내지 약 27°C에서)에서 유지되어야만 하고, 미세입자 피복 완충액 pH는 약 6.5 +/- 0.2이어야만 하고, 미세입자 희석 pH는 약 7.8 +/- 0.2이어야만 한다. 고체는 바람직하게 약 0.2% 미만, 예를 들어, 0.15% 미만, 약 0.14% 미만, 약 0.13% 미만, 약 0.12% 미만, 또는 약 0.11% 미만, 예를 들어, 약 0.10%이다.

[0617] FPIA는 경쟁 결합 면역분석 원리를 기초로 한다. 형광 표지된 화합물이 선형 편광 빛에 의해 여기되는 경우 이의 회전율에 역비례하는 편광 정도를 갖는 형광을 방출한다. 형광 표지된 추적-항체 복합체가 서형 편광된 빛에 의해 여기되는 경우, 방출된 빛은 형광단위, 빛이 흡수되고 방출되는 시간 사이에 회전하는 것으로 제약을 받기 때문에 고도로 편광된 상태로 있다. "자유" 추적 화합물(즉, 항체에 결합되지 않은 화합물)이 선형 편광 빛에 의해 여기되는 경우, 이의 회전은 경쟁 결합 면역분석에서 생성되는 상응하는 추적-항체 접합체 보다 훨씬 신속하다. FPIA는 특별한 취급 및 처리를 요하는 방사성화합물 물질이 없기 때문에 RIA 보다 잇점을 갖는다. 또한, FPIA는 용이하게 및 신속하게 수행될 수 있는 균일한 분석이다.

[0618] 상기 관점에서, 시험 샘플중에 분석물(또는 이의 단편)의 존재, 양 또는 농도를 결정하는 방법을 제공한다. 당해 방법은 (i) (i') 분석물에 결합할 수 있는 항체 또는 항체의 단편, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체의 단편 및 분석물에 결합할 수 있는 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 이의 변이체의 단편) 및 (ii') 하나 이상의 검출가능한 표지를 사용하고 (ii) 대조군 또는 계측기내 분석물(또는 이의 단편)의 존재, 양 또는 농도의 직간접적인 징후로서 생성된 시그널과, 시험 샘플중의 분석물(또는 이의 단편)의 존재, 양 또는 농도의 직간접적인 징후로서 검출가능한 표지에 의해 생성된 시그널을 비교함을 포함하는 분석에 의해 분석물(또는 이의 단편)에 대해 시험 샘플을 분석함을 포함한다. 계측기는 임의로 일련의 계측기의 일부이고 여기서, 계측기 각각은 분석물의 농도에 의해 다른 계측기로부터 상이하다.

[0619] 당해 방법은 (i) 분석물에 결합할 수 있는 항체, 항체의 단편, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체의 단편 및 분석물에 결합할 수 있는 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 이의 변이체의 단편)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 분석물(또는 이의 단편)에 대한 하나 이상의 제1 특이적 결합 파트너를 시험 샘플과 접촉시켜 제1 특이적 결합 파트너/분석물(또는 이의 단편)을 형성하는 단계, (ii) 분석물

에 결합할 수 있는 검출가능하게 표지된 항-분석물 항체 또는 검출가능하게 표지된 항-분석물 항체의 단편, 분석물과 결합할 수 있는 항-분석물 항체의 검출가능하게 표지된 변이체, 분석물과 결합할 수 있는 항-분석물 항체의 변이체의 검출가능하게 표지된 단편 및 검출가능하게 표지된 DVD-Ig(또는 단편, 변이체, 이의 변이체의 단편)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 분석물(또는 이의 단편)에 대한 하나 이상의 제2 특이적 결합 파트너와 제1 특이적 결합 파트너/분석물(또는 이의 단편) 복합체를 접촉시켜 제1 특이적 결합 파트너/분석물(또는 이의 단편)/제2 특이적 결합 파트너 복합체를 형성하는 단계 및 (iii) (ii)에서 형성된 제1 특이적 결합 파트너/분석물(또는 이의 단편/제2 특이적 결합 파트너 복합체)에서 검출가능한 표지에 의해 생성된 시그날을 검출하거나 측정함에 의해 시험 샘플내 분석물의 존재, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함한다. 분석물(또는 이의 단편)에 대한 하나 이상의 제1 특이적 결합 파트너 및/또는 분석물(또는 이의 단편)에 대한 하나 이상의 제2 특이적 결합 파트너가 본원에 기재된 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)인 방법이 바람직할 수 있다.

[0620] 또는, 당해 방법은 분석물에 결합할 수 있는 항체, 항체의 단편, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체, 분석물에 결합할 수 있는 항체의 변이체의 단편 및 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 분석물(또는 이의 단편)에 대한 하나 이상의 제1 특이적 결합 파트너와 시험 샘플을 접촉시키는 단계 및 동시에 또는 연속으로 어느 한 순서로 하나 이상의 제1 특이적 결합 파트너에 결합하는 것에 대해 분석물(또는 이의 단편)과 경쟁할 수 있고, 제1 특이적 결합 파트너에 결합할 수 있는 검출가능하게 표지된 분석물, 검출가능하게 표지된 분석물의 단편, 제1 특이적 결합 파트너와 결합할 수 있는 분석물의 검출가능하게 표지된 변이체, 제1 특이적 결합 파트너와 결합할 수 있는 분석물의 변이체의 검출가능하게 표지된 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제2 특이적 결합 파트너와 시험 샘플을 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 시험 샘플에 존재하는 임의의 분석물(또는 이의 단편) 및 하나 이상의 제2 특이적 결합 파트너는 서로 경쟁하여 각각 제1 특이적 결합 파트너/분석물(또는 이의 단편) 복합체 및 제1 특이적 결합 파트너/제2 특이적 결합 파트너 복합체를 형성한다. 당해 방법은 추가로 (ii)에서 형성된 제1 특이적 결합 파트너/제2 특이적 결합 파트너 복합체중에서 검출가능한 표지에 의해 생성된 시그날을 검출하거나 측정함에 의해 시험 샘플내 분석물의 존재, 양 또는 농도를 결정하는 단계를 포함하고, 이때, 제1 특이적 결합 파트너/제2 특이적 결합 파트너 복합체내 검출가능한 표지에 의해 생성된 시그날은 시험 샘플중에 분석물의 양 또는 농도에 반비례한다.

[0621] 상기 방법은 추가로 시험 샘플이 수득된 환자의 치료학적/예방학적 치료의 효능을 진단하거나, 예측하거나 평가함을 포함할 수 있다. 당해 방법이 추가로 시험 샘플이 수득된 환자의 치료학적/예방학적 치료의 효능을 평가하는 단계를 포함하는 경우, 당해 방법은 임의로 효능을 개선시킬 필요가 있는 환자의 치료학적/예방학적 치료를 변형시키는 단계를 추가로 포함한다. 당해 방법은 자동화 시스템 또는 반자동화 시스템에서 사용하기 위해 채택될 수 있다.

[0622] 분석 방법(및 이에 대한 키트)과 관련하여 상업적으로 시판되는 항-분석물 항체 또는 문헌에 기재된 바와 같은 항 분석물의 제조 방법을 사용할 수 있다. 다양한 항체의 공급원은 다음을 포함한다: Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, CA), Gen Way Biotech, Inc. (San Diego, CA), 및 R&D Systems (RDS; Minneapolis, MN).

[0623] 일반적으로, 미리 결정된 수준은 분석물 또는 이의 단편에 대한 시험 샘플을 분석시, 예를 들어, 질환 또는 질환의 위험을 검출하기 위해 수득된 결과를 평가하기 위한 벤치마크로서 사용될 수 있다. 일반적으로, 비교를 하는데 있어서, 미리 결정된 수준은 질환, 장애 또는 병태의 특정 단계 및 종점 또는 특정 임상적 지적과 관련하여 분석물 존재, 양 또는 농도의 연계 또는 연합이 만들어 질수 있도록 충분한 횟수 및 적당한 조건하에서 특정 분석을 수행함에 의해 수득된다. 전형적으로 미리 결정된 수준은 참조 피험체(또는 피험체 집단)의 분석과 함께 수득된다. 측정된 분석물은 이의 단편, 이의 분해 생성물 및/또는 이의 효소적 절단 생성물을 포함할 수 있다.

[0624] 특히, 질환 진행 및/또는 치료를 모니터링하기 위해 사용되는 바와 같은 미리 결정된 수준과 관련하여, 분석물 또는 이의 단편의 양 또는 농도는 "비변화", "선호적으로" (또는 "선호적으로 변형된") 또는 "비선호적으로"(또는 "비선호적으로 변형된")일 수 있다. "상승된" 또는 "증가된"은 전형적인 또는 정상의 수준 또는 범위(예를 들어, 미리 결정된 수준) 보다 높은 또는 또 다른 참조 수준 또는 범위(예를 들어, 보다 조기에 또는 기본 샘플) 보다 높은 시험 샘플내 양 또는 농도를 언급한다. 용어 "저하된" 또는 "감소된"은 전형적이거나 정상의 수준 또는 범위(예를 들어, 미리결정된 수준)보다 낮거나 또 다른 참조 수준 또는 범위(예를 들어, 초기 또는 기본 샘플) 보다 낮은, 시험 샘플내 양 또는 농도를 언급한다. 용어 "변화된"은 전형적이거나 정상의 수준 또는 범위 (예를 들어, 미리 결정된 수준) 또는 또 다른 표준 수준 또는 범위(예를 들어, 초기 또는 기본 샘플)에 비해 변화된 샘플내 양 또는 농도를 언급한다.

- [0625] 분석물에 대해 전형적이거나 정상의 수준 또는 범위는 표준 관행에 따라 정의된다. 몇몇 경우에 분석물 수준은 매우 낮기 때문에, 소위 변화된 수준 또는 변화는 실험적 오차 또는 샘플 변화에 의해 설명될 수 없는 전형적이거나 정상적인 수준 또는 범위 또는 표준 수준 또는 범위와 비교하여 임의의 총 변화가 있는 경우 발생한 것으로 고려될 수 있다. 따라서, 특정 샘플에서 측정된 수준은 소위 정상의 피험체로부터 유사한 샘플내에서 결정된 수준 또는 수준 범위와 비교한다. 이와 관련하여, "정상의 피험체"는 예를 들어, 어떠한 감지할만한 질환이 없는 개체이고 "정상"(때때로, "대조군"으로서 언급됨) 환자 또는 집단은 예를 들어, 각각 검출가능한 질환을 나타내지 않는 환자 또는 집단이다. 추가로, 분석물이 대부분의 사람 집단에서 고준에서 통상적으로 발견되지 않는 경우, "정상의 피험체"는 어떠한 실질적인 검출가능한 증가되거나 상승된 양 또는 농도의 분석물이 없는 피험체로서 고려될 수 있고 "정상" (때때로 "대조군"으로서 언급됨) 환자 또는 집단은 어떠한 실질적으로 검출가능한 증가되거나 상승된 양 또는 농도의 분석물을 나타내지 않는 환자 또는 집단이다. "명백하게 정상인 피험체"는 분석물이 아직 존재하지 않거나 현재 존재하지 않는 것으로 평가된 피험체이다. 분석물 수준은 분석물이 정상적으로는 검출될 수 없지만(예를 들어, 정상 수준은 제로이거나 정상 집단의 약 25 내지 약 75%의 범위내에 있다) 시험 샘플에서는 검출되는 경우 및 분석물이 정상 수준 보다 높은 수준으로 시험 샘플에 존재하는 경우인 경우 "상승된" 것으로 말한다. 따라서, 특히, 당해 기재내용은 특정 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험에 처한 환자를 스크리닝하는 방법을 제공한다. 당해 분석 방법은 또한 다른 마커 등의 분석을 포함할 수 있다.
- [0626] 따라서, 본원에 기재된 방법은 또한 피험체가 소정의 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험에 처해 있는지를 결정하는데 사용될 수 있다. 구체적으로 당해 방법은:
- [0627] (a) 분석물(또는 이의 단편)의 피험체로부터 시험 샘플내 농도 또는 양을 결정하는 단계(본원에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여); 및
- [0628] (b) 단계(a)에서 결정된 분석물(또는 이의 단편)의 양을, 미리 결정된 수준과 비교하는 단계를 포함할 수 있고, 이때, 단계(a)에서 결정된 분석물의 농도 또는 양이 미리결정된 수준과 관련하여 선호되는 경우 피험체는 소정의 질환, 장애 또는 병태를 갖지 않거나 위험에 처하지 않는 것으로 결정된다. 그러나, 단계 (a)에서 결정된 분석물의 농도 또는 양이 미리 결정된 수준과 비선호되는 경우 피험체는 소정의 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이의 위험에 처한 것으로 결정된다.
- [0629] 추가로, 피험체에서 질환의 진행을 모니터링하는 방법이 제공된다. 최적으로 당해 방법은:
- [0630] (a) 분석물 피험체로부터 시험 샘플내 농도 또는 양을 측정하는 단계;
- [0631] (b) 분석물의 피험체로부터 후반 시험 샘플내 농도 또는 양을 측정하는 단계; 및
- [0632] (c) 단계(a)에서 결정된 분석물의 농도 또는 양과 단계 (b)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양을 비교하는 단계를 포함하고 단계 (b)에서 결정된 농도 또는 양이 단계(a)에서 결정된 분석물의 농도 또는 양과 비교하는 경우 변화되지 않거나 비선호성인 경우, 피험체내 질환은 계속되는 진행성 또는 악화된 것으로 결정된다. 비교에 의해, 단계(b)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양이 단계(a)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양과 비교하여 선호성인 경우, 피험체내 질환은 중단되거나 퇴행성이거나 개선된 것으로 결정된다.
- [0633] 임의로, 당해 방법은 추가로 예를 들어, 미리 결정된 수준과 단계 (b)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양을 비교함을 추가로 포함한다. 추가로, 임의로 당해 방법은 비교시 단계(b)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양이 예를 들어, 미리 결정된 수준과 비교하여 비선호성으로 변화됨을 보여주는 경우 일정 시간동안 피험체를 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료함을 포함한다.
- [0634] 여전히 추가로, 당해 방법은 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료받은 환자에서 치료를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, 당해 방법은 피험체에 하나 이상의 약제학적 조성물을 투여하기 전에 피험체로부터 제1 시험 샘플을 제공함을 포함한다. 다음에 분석물의 피험체로부터 제1 시험 샘플에서의 농도 또는 양을 결정한다(예를 들어, 본원에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 사용한다). 분석물의 농도 또는 양을 결정한 후, 임의로 분석물의 농도 또는 양을 이어서 미리 결정된 수준과 비교한다. 제1 시험 샘플에 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양이 미리 결정된 수준 보다 낮은 경우, 피험체는 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료되지 않는다. 그러나, 분석물의 농도 또는 양이 미리 결정된 수준 보다 높은 경우, 피험체는 일정 시간동안 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료된다. 피험체가 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료되는 시간은 당업자에 의해 결정될 수 있다(예를 들어, 시간은 약 7일 내지 약 2년일 수 있고 능히 약 14일 내지 약 1년일 수 있다).

- [0635] 하나 이상의 약제학적 조성물을 사용한 치료 과정 동안에, 제2 및 후속 시험 샘플을 이어서 피험체로부터 획득한다. 시험 샘플의 수 및 시험 샘플이 피험체로부터 획득되는 시간은 중요하지 않다. 예를 들어, 제2 시험 샘플은 피험체에 먼저 하나 이상의 약제학적 조성물을 투여한지 7일 후 제2 시험 샘플이 투여될 수 있고 제3 시험 샘플은 피험체에 하나 이상의 약제학적 조성물을 투여한지 2주 후 획득될 수 있고, 제4 시험 샘플은 피험체에 먼저 하나 이상의 약제학적 조성물을 투여한지 3주 후 획득될 수 있고 제5 시험 샘플은 피험체에 먼저 하나 이상의 약제학적 조성물 등을 투여한지 4주 후에 획득될 수 있다.
- [0636] 각각 제2 또는 후속 시험 샘플이 피험체로부터 획득된 후, 분석물의 농도 또는 양을 제2 또는 후속 시험 샘플에서 결정된다(예를 들어, 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 방법을 사용한다). 제2 및 후속 샘플 각각에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양은 이어서 제1 시험 샘플(예를 들어, 본원에 임의로 미리 결정된 수준과 비교된 시험 샘플)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양과 비교한다. 단계 (c)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양이 단계(a)에서 결정된 바와 같은 분석물의 농도 또는 양과 비교하여 선호성인 경우 피험체 내 질환은 중단되거나 퇴행성이거나 개선된 것으로 결정되고 피험체에는 단계 (b)의 하나 이상의 약제학적 조성물이 계속 투여되어야만 한다. 그러나, 단계 (c)에서 결정된 농도 또는 양이 단계 (a)에 결정된 분석물의 농도 또는 양과 비교하여 변화되지 않은 경우 피험체 내 질환은 계속되거나 진행성이거나 악화된 것으로 결정되고 피험체는 단계 (b)에서 피험체에 보다 높은 농도의 약제학적 조성물이 투여되어 치료되어야만 하거나 피험체는 단계 (b)에서 피험체에 투여되는 하나 이상의 약제학적 조성물과는 상이한 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료되어야만 한다. 구체적으로, 당해 피험체가 피험체의 분석물 수준을 감소시키거나 저하시키기 위해 사전에 투여받은 하나 이상의 약제학적 조성물과는 상이한 하나 이상의 약제학적 조성물로 치료될 수 있다.
- [0637] 일반적으로, 반복 시험이 수행될 수 있는 분석을 위해(예를 들어, 치료에 대한 질환 진행 및/또는 반응을 모니터링하기 위한), 제2 또는 후속 시험 샘플은 제1 시험 샘플이 피험체로부터 획득된 후 시점에 획득된다. 구체적으로 피험체로부터 제2 시험 샘플은 제1 시험 샘플이 피험체로부터 획득된지 수분, 수시간, 수일 또는 수년 후 획득될 수 있다. 예를 들어, 제2 시험 샘플은 피험체로부터 제1 시험 샘플이 획득된지 약 1분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15분, 약 30분, 약 45 분, 약 60 분, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간, 약 24 시간, 약 2일, 약 3일, 약 4 일, 약 5일, 약 6 일, 약 7 일, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 약 20 주, 약 21 주, 약 22 주, 약 23 주, 약 24 주, 약 25 주, 약 26 주, 약 27 주, 약 28 주, 약 29 주, 약 30 주, 약 31 주, 약 32 주, 약 33 주, 약 34 주, 약 35 주, 약 36 주, 약 37 주, 약 38 주, 약 39 주, 약 40 주, 약 41 주, 약 42 주, 약 43 주, 약 44 주, 약 45 주, 약 46 주, 약 47 주, 약 48 주, 약 49 주, 약 50 주, 약 51 주, 약 52 주, 약 1.5 년, 약 2 년, 약 2.5 년, 약 3.0 년, 약 3.5 년, 약 4.0 년, 약 4.5 년, 약 5.0 년, 약 5.5. 년, 약 6.0 년, 약 6.5 년, 약 7.0 년, 약 7.5 년, 약 8.0 년, 약 8.5 년, 약 9.0 년, 약 9.5 년 또는 약 10.0 년 후 시점에 피험체로부터 획득될 수 있다.
- [0638] 질환 진행을 모니터링하기 위해 사용되는 경우, 상기 분석을 사용하여 급성 병태를 앓는 피험체에서 질환의 진행을 모니터링할 수 있다. 또한 임상적 치료 병태로서 공지된 급성 병태는 예를 들어, 심혈관계 또는 분비계가 관여하는 급성, 생명 위협 질환 또는 기타 위독한 의학적 병태를 언급한다. 전형적으로, 중요한 치료 병태는 병원 기반 세팅(응급실, 중환자실, 외상후 센터 또는 기타 응급 치료 세팅을 포함하지만 이에 제한되지 않는다)에서 급성 의학적 간섭 또는 위생 또는 기타 분야별 의료진에 의한 투여를 요하는 병태를 언급한다. 위독한 치료 병태에 대해 반복 투여는 일반적으로 보다 짧은 시간 프레임내에, 즉, 수분, 수시간 또는 일(예를 들어, 약 1 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 60 분, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간, 약 24 시간, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일 또는 약 7일)에 투여되고 초기 분석은 또한 일반적으로 보다 짧은 시간 프레임내에, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병 약 수분, 수시간 또는 수일에 수행된다.
- [0639] 또한 당해 분석을 사용하여 만성 또는 비-급성 병태를 앓는 피험체에서 질환의 진행을 모니터링할 수 있다. 비-위독성 치료 또는 비-급성 병태는 예를 들어, 심혈관계 및/또는 분비계가 관여하는 급성 생명 위협 질환 또는 기타 위독한 의학적 병태 이외의 병태를 언급한다. 전형적으로, 비-급성 병태는 장기 또는 만성적 지속적 병태를 포함한다. 비-급성 병태에 대해, 반복 모니터링은 보다 긴 시간 프레임내에, 예를 들어, 수시간, 수일, 수

주, 수개월 또는 수년 (예를 들어, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간, 약 24 시간, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 약 20 주, 약 21 주, 약 22 주, 약 23 주, 약 24 주, 약 25 주, 약 26 주, 약 27 주, 약 28 주, 약 29 주, 약 30 주, 약 31 주, 약 32 주, 약 33 주, 약 34 주, 약 35 주, 약 36 주, 약 37 주, 약 38 주, 약 39 주, 약 40 주, 약 41 주, 약 42 주, 약 43 주, 약 44 주, 약 45 주, 약 46 주, 약 47 주, 약 48 주, 약 49 주, 약 50 주, 약 51 주, 약 52 주, 약 1.5 년, 약 2 년, 약 2.5 년, 약 3.0 년, 약 3.5 년, 약 4.0 년, 약 4.5 년, 약 5.0 년, 약 5.5. 년, 약 6.0 년, 약 6.5 년, 약 7.0 년, 약 7.5 년, 약 8.0 년, 약 8.5 년, 약 9.0 년, 약 9.5 년 또는 약 10.0 년)에 수행되고, 초기 분석은 또한 일반적으로 장시간 프레임내에 질환 또는 병태의 발병 약 시간, 수일, 수개월 또는 수년에 수행된다.

[0640] 추가로, 상기 분석은 제1 시험 샘플이 하나의 공급원, 예를 들어, 뇨, 혈청 또는 혈장으로부터 수득되는 피험체로부터 수득된 제1 시험 샘플을 사용하여 수행될 수 있다. 임의로, 상기 분석은 이어서 제2 시험 샘플이 또 다른 공급원으로부터 수득된 피험체로부터 수득된 제2 시험 샘플을 사용하여 반복될 수 있다. 예를 들어, 제1 시험 샘플이 뇨로부터 수득된 경우, 제2 시험 샘플은 혈청 또는 혈장으로부터 수득될 수 있다. 제1 시험 샘플 및 제2 시험 샘플을 사용한 분석으로부터 수득된 결과를 비교할 수 있다. 당해 비교를 사용하여 피험체내 질환 또는 병태의 상태를 평가할 수 있다.

[0641] 더욱이, 본원의 기재는 또한 소정의 질환, 장애 또는 병태를 앓거나 예비 진단된 피험체가 치료로부터 이득을 얻을 것인지를 결정하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본원의 기재는 분석물 기반 진단 방법 및 제품에 관한 것이다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 "피험체내 질환 치료를 모니터링"하는 방법은 또한 추가로 최적으로 치료를 위한 후보물을 선별하거나 동정하는 것을 포함할 수 있다.

[0642] 따라서, 특정 양태에서, 본원의 기재는 또한 소정의 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이의 위험에 처한 피험체가 치료를 위한 후보물인지를 결정하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 피험체는 소정의 질환, 장애 또는 병태의 몇몇 증상을 경험하거나 실제로 소정의 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이의 위험에 처한 것으로 진단되고/되거나 본원에 기재된 바와 같은 분석물 또는 이의 단편의 비선호성 농도 또는 양을 입증하는 피험체이다.

[0643] 당해 방법은 임의로 본원에 기재된 바와 같은 분석을 포함하고 여기서 분석물은 하나 이상의 약제학적 조성물 (예를 들어, 특히 분석물이 관련된 작용 기작과 관련된 약제), 면역억제 치료 또는 면역억제 치료에 의한 피험체의 치료 전 및 후에 평가되거나 여기서, 분석물은 당해 치료 후 평가되고 분석물의 농도 또는 양은 미리 결정된 수준과 비교한다. 치료 후 관찰되는 분석물의 양의 비선호성 농도는 피험체가 추가로 또는 계속되는 치료를 받는 것으로부터 이득을 받지 못하는 것으로 확인되는 반면, 치료 후 관찰되는 분석물의 선호성 농도 또는 양은 피험체가 추가로 또는 계속되는 치료로부터 이득을 받을 것으로 확인된다. 이러한 확증은 임상적 연구의 관리 및 개선된 환자 치료를 원조한다.

[0644] 본원의 특정 양태는 본원에 논의된 바와 같은 소정의 질환, 장애 또는 병태를 평가하기 위해 사용되는데 유리하지만 당해 분석 및 키트는 기타 질환, 장애 및 병태에서 분석물을 평가하기 위해 사용될 수 있는 것은 말할 필요도 없다. 분석 방법은 또한 기타 마커 등의 분석을 포함할 수 있다.

[0645] 또한 분석 방법을 사용하여 소정의 질환, 장애 또는 병태를 완화시키는 화합물을 동정할 수 있다. 예를 들어, 분석물을 발현하는 세포는 후보 화합물과 접촉시킬 수 있다. 당해 화합물과 접촉된 세포에서 분석물의 발현 수준은 본원에 기재된 분석 방법을 사용하는 대조군 세포의 수준과 비교할 수 있다.

[0646] II. 키트

[0647] 시험 샘플내 분석물(또는 이의 단편)의 존재, 양 또는 농도에 대한 시험 샘플을 평가하기 위한 키트가 또한 제공된다. 당해 키트는 분석물(또는 이의 단편)에 대한 시험 샘플을 평가하기 위한 하나 이상의 성분 및 분석물 (또는 이의 단편)에 대해 시험 샘플을 평가하기 위한 지침서를 포함한다. 분석물(또는 이의 단편)에 대한 시험 샘플을 평가하기 위한 하나 이상의 성분은 임의로 고형상에 고정화된 항-분석물 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0648] 당해 키트는 면역분석, 예를 들어, 화학발광 미세입자 면역분석에 의한 분석물에 대한 시험 샘플을 평가하기 위한 하나 이상의 성분 및 면역분석, 예를 들어, 화학발광 나노입자 면역분석에 의한 분석물에 대한 시험 샘플을

평가하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 당해 키트는 분석물에 대한 하나 이상의 특이적 결합 파트너, 예를 들어, 항-분석물, 모노클로날/폴리클로날 항체(또는 분석물에 결합할 수 있는 이의 단편, 분석물에 결합할 수 있는 이의 변이체 또는 분석물에 결합할 수 있는 변이체의 단편) 또는 항-분석물 DVD-Ig(또는 이의 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)을 포함할 수 있고 이중 어느 하나는 검출가능하게 표지될 수 있다. 또한 추가로, 당해 키트는 항-분석물, 모노클로날/폴리클로날 항체(또는 분석물과 결합할 수 있는 단편, 분석물과 결합할 수 있는 변이체 또는 분석물과 결합할 수 있는 변이체의 단편) 또는 항-분석물 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)(이중 하나는 고정 지지체상에 고정화될 수 있다)에 결합하는 것에 대해 시험 샘플내 임의의 분석물과 경쟁할 수 있는 검출가능하게 표지된 분석물 (또는 항분석물, 모노클로날/폴리클로날 항체 또는 항분석물 DVD-Ig(또는 단편, 변이체 또는 변이체의 단편))를 포함할 수 있다. 당해 키트는 계측기 또는 대조군, 예를 들어, 분리된 또는 정제된 분석물을 포함할 수 있다. 당해 키트는 분석 및/또는 완충액, 예를 들어, 분석 완충 또는 세척 완충(이중 어느 하나는 농축 용액, 검출가능한 표지(예를 들어, 효소적 표지)용 기질 용액 또는 종료 용액으로서 제공될 수 있다)을 수행하기 위해 하나 이상의 컨테이너(예를 들어, 제1 특이적 결합 파트너로 이미 피복될 수 있는 튜브, 미세적정 플레이트 또는 스트립)를 포함할 수 있다. 바람직하게는 당해 키트는 분석을 수행하기 위해 필요한 모든 성분, 즉, 시약, 표준물, 완충액, 희석제 등을 포함한다. 지침서는 종이 형태 또는 디스크, CD, DVD 등과 같은 컴퓨터 판독할 수 있는 형태일 수 있다.

[0649] 항-분석물 항체 또는 항 분석물 DVD-Ig와 같은 임의의 항체 또는 추적자는 본원에 기재된 바와 같은 검출가능한 표지, 예를 들어, 형광단, 방사성활성 잔기, 효소, 비오틴/아비딘 표지, 발색단, 화학발광 표지 등을 혼입시킬 수 있거나 당해 키트는 검출가능한 표지화를 수행하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 항체, 계측기 및/또는 대조군은 별도의 컨테이너에 제공될 수 있거나 적당한 분석 포맷으로, 예를 들어, 미세적정 플레이트내로 제공될 수 있다.

[0650] 임의로, 당해 키트는 품질 대조군 성분(예를 들어, 민감성 패널, 계측기 및 양성 대조군)을 포함한다. 품질 대조군 시약의 제법은 당업계에 널리 공지되어 있고 다양한 면역진단 제품에 대한 삽입 스위트상에 기재된다. 민감성 패널 구성원은 임의로 분석 수행능 특성을 확립하기 위해 사용되고 임의로 추가로 면역분석 키트 시약의 통합성 및 분석의 표준화에 대해 유용한 지표이다.

[0651] 당해 키트는 또한 임의로 진단 분석을 수행하거나 품질 대조군 평가를 촉진시키기 위해 요구되는 기타 시약, 예를 들어, 완충제, 염, 효소, 효소 조인자, 효소 기질, 검출 시약등을 포함한다. 완충제 및 시험 샘플의 분리 및/또는 치료용 용액(예를 들어 전처리 시약)과 같은 기타 성분들이 또한 키트에 포함될 수 있다. 당해 키트는 하나 이상의 기타 대조군을 포함할 수 있다. 키트의 하나 이상의 성분은 동결건조될 수 있고 이 경우에 당해 키트는 추가로 동결건조된 성분의 재구성을 위해 적합한 시약을 포함할 수 있다.

[0652] 키트의 다양한 성분은 임의로 필요한 만큼 적합한 컨테이너, 예를 들어, 미세적정 플레이트로 제공된다. 당해 키트는 추가로 샘플을 유지하거나 저장하기 위한 컨테이너(예를 들어, 뇨 샘플용 컨테이너 또는 카트릿지)를 포함할 수 있다. 경우에 따라, 당해 키트는 임의로 또한 반응 용기, 혼합 용기 및 시약 또는 시험 샘플의 제조를 촉진시키는 기타 성분을 포함할 수 있다. 당해 키트는 또한 시험 샘플을 수득하기 위한 하나 이상의 장비, 예를 들어, 시린지, 피펫, 포르셋, 측정 스폰 등을 포함할 수 있다.

[0653] 검출가능한 표지가 하나 이상의 아크리디늄 화합물인 경우, 키트는 하나 이상의 아크리디늄-9-카복사아미드, 하나 이상의 아크리디늄-9-카복실레이트 아릴 에스테르, 또는 이의 임의의 배합물을 포함할 수 있다. 검출가능한 표지가 하나 이상의 아크리디늄 화합물인 경우, 당해 키트는 또한 과산화수소 공급원, 예를 들어, 완충액, 용액 및/또는 하나 이상의 염기성 용액을 포함할 수 있다. 경우에 따라, 당해 키트는 고형상, 예를 들어, 자기 입자, 비드, 시험 튜브, 미세적정 플레이트, 큐벳, 막, 스캐폴딩 분자, 필름, 여과지, 디스크 또는 칩을 함유할 수 있다.

[0654] III. 키트 및 방법의 변형

[0655] 본원에 기재된 바와 같은 면역분석과 같은 분석에 의한 시험 샘플중에 분석물의 존재, 양 또는 농도를 결정하는 방법 뿐만 아니라 키트(또는 이의 성분들)은 예를 들어, 미국 특허 제5,089,424호 및 제5,006,309호에 기재된 바와 같이 및 제조원(Abbott Laboratories (Abbott Park, IL))에서 ARCHITECT®

로서 시판되는 바와 같이 다양한 자동화된 반-자동화된 시스템(고형상이 미세입자를 포함하는 것들을 포함)에 사용하기 위해 변형될 수 있다.

[0656] 비자동화된 시스템(예를 들어, ELISA)과 비교하여 자동화되거나 반자동화된 시스템간의 몇몇 차이는 제1 특이적

결합 파트너(예를 들어, 항-분석물, 모노클로날/폴리클로날 항체(또는 이의 단편, 이의 변이체 또는 이의 변이체의 단편) 또는 항-분석물 DVD-Ig(또는 이의 단편, 이의 변이체 또는 변이체의 단편)이 부착되는 기질(어느 방식으로든지 샌드위치 형성 및 분석물 반응이 영향받을 수 있다) 및 포획 길이 및 시간, 검출 및/또는 임의의 선택적 세척 단계들을 포함한다. 비자동화된 포맷, 예를 들어, ELISA는 샘플 및 포획 시약과 비교적 긴 항온처리 시간(예를 들어 약 2시간)을 필요할 수 있는 반면 자동화 또는 반자동화된 포맷(예를 들어, ARCHITECT®

, Abbott Laboratories)은 비교적 짧은 항온처리 시간(예를 들어, 대략 (예를 들어, ARCHITECT®

에 대해 18분)을 가질 수 있다. 유사하게, 비자동화된 포맷, 예를 들어, ELISA는 비교적 긴 항온처리 시간(예를 들어, 약 2시간)동안 집합체 시약과 같은 검출 항체를 항온처리할 수 있는 반면 자동화 또는 반자동화 포맷(예를 들어, ARCHITECT®

)은 비교적 짧은 항온처리 시간(예를 들어, ARCHITECT®

에 대해 약 4분)을 가질 수 있다.

[0657] 제조원[Abbott Laboratories]으로부터 시판되는 다른 플랫폼은 AxSYM®

, IMx®

(참조: 예를 들어, 미국 특허 제5,294,404호, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다), PRISM®

, EIA (비드), 및 Quantum™ II, 및 기타 플랫폼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가로, 당해 분석, 키트 및 키트 성분들을 다른 포맷, 예를 들어, 전기화학적 또는 기타 수동 또는 포인트 오브 케어 분석 시스템에 사용될 수 있다. 본 발명은 예를 들어, 샌드위치 면역분석을 수행하는 시판되는 제품[Abbott Point of Care (i-STAT®

, Abbott Laboratories)] 전기화학적 면역분석 시스템에 적용될 수 있다. 단일 용도 시험 장치에서 면역센서 및 이들의 제조 및 작동 방법은 예를 들어, 미국 특허 제 5,063,081호, 미국 특허원 공개 번호 제2003/0170881호, 미국 특허원 공개 번호 제2004/0018577호, 미국 특허원 공개 번호 제2005/0054078호, 및 미국 특허원 공개 번호 제2006/0160164호에 기재되어 있고, 상기 문헌들은 동일한 것에 관한 교시에 대해 그 전체가 본원에 참조로서 인용된다.

[0658] 특히, I-STAT®

시스템에 대한 분석물 분석 적용과 관련하여, 하기의 배열이 바람직하다. 마이크로 조립된 규소 칩은 한쌍의 골드 전류측정 작동 전극 및 실버-실버 클로라이드 표준 전극과 함께 제조된다. 작동 전극중 하나에 대해, 고정화된 항-분석물, 모노클로날/폴리클로날 항체(또는 이의 단편, 변이체 또는 변이체의 단편) 또는 항-분석물 DVD-Ig(또는 이의 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)이 고정화된 폴리스티렌 비드(0.2mm 직경)를 전극에 대해 패터닝된 폴리비닐 알콜의 중합체 피복물에 부착시킨다. 이러한 칩은 면역분석에 적합한 유체공학적 포맷을 갖는 I-STAT®

카트릿지로 어셈블리된다. 카트릿지 샘플 유지 챔버 벽 부분상에 분석물에 대한 특이적 결합 파트너, 예를 들어, 항-분석물인 모노클로날/폴리클로날 항체(또는 분석물에 결합할 수 있는 이의 단편, 변이체 또는 변이체의 단편) 또는 항-분석물 DVD-Ig(또는 분석물에 결합할 수 있는 이의 단편, 변이체 또는 변이체의 단편)(이중 어느 하나는 검출 가능하게 표지될 수 있다)를 포함하는 층이 있다. 카트릿지의 유체 파우치내에는 p-아미노페놀 포스페이트를 포함하는 수성 시약이 있다.

[0659] 작업에서, 분석물을 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 시험 카트릿지의 보유 챔버에 첨가되고 당해 카트릿지는 I-STAT®

관독기로 삽입된다. 분석물에 대한 특이적 결합 파트너가 샘플에 용해된 후, 카트릿지내 펌프 요소는 샘플을, 칩을 함유하는 회로로 강제 이동시킨다. 여기서, 이것은 샌드위치의 형성을 촉진시키기 위해 진동시킨다. 분석의 끝에서 두번째 단계에서, 유체를 파우치로부터 당해 회로로 강제 배출시켜 칩으로부터 샘플을 세척하고 폐기 챔버내로 보낸다. 분석의 두번째 단계에서, 알칼린 포스파타제 표지를 p-아미노페놀 포스페이트와 반응시켜 포

스페이트 그룹을 절단하고 유리된 p-아미노페놀이 작동 전극에서 전기화학적으로 산화되도록 한다. 측정된 전류를 기준으로 판독기는 내장된 알고리즘 및 공장-결정된 계산 곡선을 수단으로 샘플내 분석물의 양을 계산할 수 있다.

[0660] 또한 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 키트는 필수적으로 면역분석을 수행하기 위한 다른 시약 및 방법을 포함한다. 예를 들어, 당업계에 공지되고/되거나 용이하게 제조되거나, 예를 들어, 접합체 회석제로서, 미세입자 회석제로서 및/또는 계산기 회석제로서 세척을 위해 사용되도록 최적화된 다양한 완충제가 포함된다. 예시적인 접합체 회석제는 특정 키트 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)에 사용되는 ARCHITECT®

접합체 회석제이고 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), 염, 단백질 차단제, 향미생물 제제 및 세제를 함유한다. 예시적인 계산기 회석제는 특정 키트(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)에 사용되는 ARCHITECT®

사람 계산기 회석제이고 이는 MES, 기타 염, 단백질 차단제 및 향미생물제를 함유하는 완충액을 포함한다. 추가로 2008년 12월 31일자로 출원된 미국 특허원 제61/142,048호에 기재된 바와 같이 예를 들어, 시그널 증폭기로서 시그널 항체에 연결된 핵산 서열을 사용하여 I-Stat 카트릿지 포맷에서 개선된 시그널 생성이 수득될 수 있다.

[0661] 실시예

[0662] 실시예 1: DVD-Ig의 디자인, 작제 및 분석

[0663] 실시예 1.1: 모 항체 및 DVD-Ig를 동정하고 특성 분석하기 위해 사용되는 분석

[0664] 하기의 분석은 달리 언급되지 않는 경우 실시예 전반에 걸쳐 사용되어 모 항체 및 DVD-Ig를 동정하고 특성 분석하였다.

[0665] 실시예 1.1.1: 이들의 표적 항원에 대한 모 항체 및 DVD-Ig의 결합 및 친화성을 결정하기 위해 사용되는 분석

[0666] 실시예 1.1.1A: 직접적인 결합 ELISA

[0667] 목적하는 표적 항원에 결합하는 항체를 스크리닝하기 위한 효소 연결된 면역흡착 분석을 다음과 같이 수행하였다. 고 결합 ELISA 플레이트(Corning Costar # 3369, Acton, MA)를 포스페이트 완충 식염수(10X PBS, Abbott Bioresearch Center, Media Prep# MPS-073, Worcester, MA)중에서 4℃에서 밤새 100 μL/웰의 10 μg/ml의 목적하는 표적 항원(R&D Systems, Minneapolis, MN) 또는 목적하는 표적 항원 세포의 도메인/FC 융합 단백질(R&D Systems, Minneapolis, MN) 또는 모노클로날 마우스 항-폴리히스티딘 항체(R&D Systems # MAB050, Minneapolis, MN)로 피복시켰다. 플레이트를 0.02% 트윈 20을 함유하는 PBS로 4회 세척하였다. 플레이트를 실온에서 1/2 시간동안 300 μL/웰 차단 용액 (PBS중에서 2%로 희석된 비 지방 무수 밀크 분말, 다양한 소매 공급업체)을 첨가하여 차단시켰다. 플레이트를, 0.02% 트윈 20을 함유하는 PBS로 차단시킨 후 4회 세척하였다.

[0668] 또한, 히스티딘(His) 태그된 목적하는 표적 항원(R&D Systems, Minneapolis, MN)의 10 μg/ml의 웰당 100 μL를 상기된 바와 같이 모노클로날 마우스 항-폴리히스티딘 항체로 피복된 ELISA 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 웰을 0.02% 트윈 20을 함유하는 PBS로 4회 세척한다.

[0669] 상기된 바와 같은 차단 용액중에 희석된 항체 또는 DVD-Ig 제제의 100 μL를 상기된 바와 같이 제조된 목적하는 표적 항원 플레이트 또는 목적하는 표적 항원/FC 융합 플레이트 또는 항-폴리히스티딘 항체/His 태그된 목적하는 표적 항원 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간동안 항온처리하였다. 웰을 0.02% 트윈 20을 함유하는 PBS로 4회 세척하였다.

[0670] 10ng/mL 염소 항-사람 IgG-FC 특이적 HRP 접합된 항체(Southern Biotech # 2040-05, Birmingham, AL)의 100 μL를 목적하는 표적 항원 플레이트 또는 항-폴리히스티딘 항체/히스티딘 태그된 목적하는 표적 항원 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 또한, 10ng/mL 염소 항-사람 IgG-카파 경쇄 특이적 HRP 접합된 항체(Southern Biotech # 2060-05 Birmingham, AL) 100 μL를 목적하는 표적 항원/FC 융합 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고 실온에서 1시간동안 항온처리하였다. 플레이트를 0.02% 트윈 20을 함유하는 PBS로 4회 세척하였다.

[0671] 증진된 TMB 용액(Neogen Corp. #308177, K Blue, Lexington, KY) 100 μL를 각각의 웰에 첨가하고 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. 당해 반응은 50 μL 1N 황산을 첨가하여 종로시켰다. 플레이트를 450nm 파장에서 분광측정으로 판독하였다.

[0672] 표 3은 직접 결합 분석에 사용되는 항원 목록을 함유한다.

[0673] 표 4는 직접 결합 ELISA 분석에서 시험된 당해 항체 및 DVD-Ig 작제물에 대한 nM의 EC50으로서 표현된 결합 데이터를 함유한다.

[0674] 직접적인 결합 ELISA에서, 결합은 때때로 관찰되지 않는데 이는 아마도 표적 항원상의 항체 결합 부위가 플라스틱 표면으로 피복되는 경우 "마스크"되거나 항원이 "비틀어져" 있기 때문이다. DVD-Ig가 이의 표적에 결합하지 못하는 무능력은 또한 직접 결합 ELISA 포맷에 의해 DVD-Ig 상에 부과된 입체 장애때문 일 수 있다. 다른 ELISA 포맷, 예를 들어, FACS, 바이오코어 또는 생분석에서 모 항체 및 DVD-Igs는 표적 항원에 결합된 직접 결합 ELISA 포맷에서 결합하지 않았다. DVD-Ig의 비결합은 또한 이전에 보여준 바와 같이 DVD-Ig의 2개 가변 도메인 사이에 링커 길이를 조정함에 의해 복구되었다.

표 3

직접 결합 ELISA에 사용된 항원

분석	항원	공급업체 명칭	공급업체	카탈로그#
CD-22	CD22/FC	Siglec-2 ECD/FC 키메라	R&D	1968-SL-050
CD-40	CD40/FC	CD40 ECD/FC 키메라 -His 태그	R&D	1493-CD-050
CD-80	CD80/FC	B7-1 ECD/FC 키메라	R&D	140-B1-100
DLL4	DLL4	DLL4 ECD/His 태그	R&D	1506-D4-050
EGFR	EGFR/FC	EGFR ECD/FC 키메라	R&D	344-ER-050
HER-2	HER-2/FC	ErbB2 ECD/FC 키메라 -His 태그	R&D	1129-ER-050
HGF	HGF	HGF-His 태그	R&D	294-HG-025
IGF1	IGF1	IGF-I	R&D	291-G1-050
IGF2	IGF2	IGF-2	R&D	292-G2-050
IGF1R	IGF1R	IGF1R ECD	R&D	391-GR-050
NRP1	NRP1	Neuropilin-1 Npn-1-His 태그	R&D	3870-N1-025
PIGF	PIGF	태반 GF	R&D	264-PG-050
RON	RON	MSP Receptor ECD-His 태그	R&D	1947-MS-050
VEGF	VEGF	VEGF 1-165 aa	R&D	293-VE-010
ErbB3	ErbB3	ErbB3 ECD/FC 키메라 -His 태그	R&D	348-RB-050

ECD = 세포의 도메인
/FC 키메라 = 항원/IgG FC 도메인 융합 단백질

[0675]

표 4

모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 직접 결합 ELISA

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인(VD)	C-말단 가변 도메인(VD)	직접 결합 ELISA N-말단 VD EC50(nM)	직접 결합 ELISA C-말단 VD EC50(nM)
AB006	CD-19		0.04	
AB001	CD-20			
DVD001	CD-20	CD-19		12.93
DVD002	CD-19	CD-20	0.07	
AB007	CD-80		0.77	
AB001	CD-20			
DVD005	CD-20	CD-80		9.77
DVD006	CD-80	CD-20	1.09	
AB008	CD-22		3.44	
AB001	CD-20			
DVD007	CD-20	CD-22		30.54
DVD008	CD-22	CD-20	4.79	
AB009	CD-40		0.99	
AB001	CD-20			
DVD009	CD-20	CD-40		3.55
DVD010	CD-40	CD-20	0.82	
AB002	CD-3			
AB004	HER-2		0.15	
DVD011	CD-3	HER-2		6.63
DVD012	HER-2	CD-3	1.24	
AB002	CD-3			
AB006	CD-19		0.14	
DVD013	CD-3	CD-19		7.29
DVD014	CD-19	CD-3	0.12	
AB033	EGFR		0.66	
AB004	HER-2		1.9	
DVD015	EGFR	HER-2	0.41	148.48
DVD016	HER-2	EGFR	1.25	5.23
AB002	CD-3			
AB033	EGFR		0.28	
DVD017	EGFR	CD-3	0.3	
DVD018	CD-3	EGFR		1.93
AB033	EGFR		0.27	
AB011	IGF1R		0.28	
DVD021	EGFR	IGF1R	0.33	134.95
DVD022	IGF1R	EGFR	0.26	0.74
AB005	RON		0.26	

[0676]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인(VD)	C-말단 가변 도메인(VD)	직접 결합 ELISA N-말단 VD EC50(nM)	직접 결합 ELISA C-말단 VD EC50(nM)
AB033	EGFR		0.28	
DVD023	EGFR	RON	0.23	40.18
DVD024	RON	EGFR	0.54	1.87
AB033	EGFR		0.27	
AB012	HGF		0.22	
DVD025	EGFR	HGF	0.31	251.45
DVD026	HGF	EGFR	0.33	7.89
AB004	HER-2		0.44	
AB010	IGF1,2		4.77/10.02	
DVD029	HER-2	IGF1/IGF2	1226.04	229.33/206.12
DVD030	IGF1/IGF2	HER-2	1.75/5.49	10.65
AB004	HER-2		0.15	
AB011	IGF1R		0.28	
DVD031	HER-2	IGF1R	0.28	171.04
DVD032	IGF1R	HER-2	0.16	11.03
AB005	RON		0.21	
AB012	HGF		0.19	
DVD033	RON	HGF	0.22	11.95
DVD034	HGF	RON	0.27	116.46
AB014	VEGF		0.87	
AB033	EGFR		0.28	
DVD035	VEGF	EGFR	0.74	1.24
DVD036	EGFR	VEGF	0.18	336.13
AB014	VEGF		2.71	
AB004	HER-2		0.15	
DVD037	VEGF	HER-2	1.86	1.44
DVD038	HER-2	VEGF	0.66	106.77
AB001	CD-20			
AB014	VEGF		2.71	
DVD039	VEGF	CD-20	1.27	
DVD040	CD-20	VEGF		71.18
AB014	VEGF		0.87	
AB010	IGF1,2		4.77/18.13	
DVD041	VEGF	IGF1/IGF2	0.68	381.18/7335.24
DVD042	IGF1/IGF2	VEGF	2.54/17.62	42.3
AB015	DLL-4		0.31	
AB014	VEGF		2.71	
DVD043	VEGF	DLL4	28.25	2.12
DVD044	DLL4	VEGF	0.53	10.88
AB014	VEGF		2.95	
AB012	HGF		0.19	
DVD045	VEGF	HGF	2.87	184.53
DVD046	HGF	VEGF	0.5	46.3
AB005	RON		0.26	
AB014	VEGF		2.95	
DVD047	VEGF	RON	19.2	94.82

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인(VD)	C-말단 가변 도메인(VD)	직접 결합 ELISA N-말단 VD EC50(nM)	직접 결합 ELISA C-말단 VD EC50(nM)
DVD048	RON	VEGF	0.46	42.95
AB014	VEGF		2.95	
AB016	NRP1		0.58	
DVD049	VEGF	NRP1	1.71	0.5
DVD050	NRP1	VEGF	0.46	219.02
AB015	DLL-4		0.31	
AB047	PIGF		0.2	
DVD257	DLL4	PIGF	0.28	2
DVD258	PIGF	DLL4	0.08	2.3
AB014	VEGF		1.09	
AB047	PIGF		0.2	
DVD259	VEGF	PIGF	0.79	1.3
DVD260	PIGF	VEGF	0.12	19.06
AB062	ErbB3		1.93	
AB033	EGFR		0.68	
DVD299	ErbB3	EGFR	1.96	17.38
DVD300	EGFR	ErbB3	0.49	7633.3
AB063	ErbB3		0.28	
AB033	EGFR		0.68	
DVD305	ErbB3	EGFR	0.44	24.39
DVD306	EGFR	ErbB3	0.36	150.92

[0679] 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되고 모 항체의 결합에 필적할 수 있다. 모든 N-말단 가변 도메인 및 DVD-Ig 작제물 DVD009, DVD016, DVD018, DVD022, DVD024, DVD035, DVD037, DVD043, DVD044, DVD049, DVD257, DVD258 및 DVD259의 C 말단 가변 도메인은 모 항체와 유사한 고 친화성으로 결합한다.

[0680] 표 5 및 표 6은 모 VEGF 참조 항체(Ref. Ab.)의 가변 도메인 AB014 - VEGF(서열 1), AB071 - VEGF(서열 2) 및 AB070 - VEGF(서열 3)으로부터 유도된 C-말단(C-term) 또는 N-말단(N-term) 가변 도메인을 이용한 3개의 VEGF 모 항체 및 96개의 DVD-Ig 작제물에 대한 VEGF 직접 결합 ELISA 데이터를 함유한다. 이들 가변 도메인은 4개의 DLL-4 Ref. Ab.로부터 유도된 4개의 DLL-4 가변 도메인[AB015 - DLL-4(서열 1), AB069 - DLL-4(서열 2), AB073 - DLL-4(서열 3), 및 AB072 - DLL-4(서열 4)]과 쌍을 이룬다. DVD-Ig 가변 도메인은 2개의 링커 길이[중쇄(HC 링커) 및/또는 경쇄(LC 링커) 각각의 짧은 링커 및 긴 링커, 4개의 가능한 링커 조합: 짧은 링커-짧은 링커, 긴 링커-긴 링커, 짧은 링커-긴 링커 및 긴 링커-짧은 링커]에 의해 연결된다. 이들 5가지 요인(3 VEGF 서열 x 2 배향 x 2 HC 링커 x 2 LC 링커 x 4 DLL-4 서열)들은 96개의 DVD의 완전 요인 실험을 초래한다.

표 5

다양한 VEGF 서열, 배향 및 VEGF에 대한 링커 길이 조합을 가진 96 DVD 작제물의 직접 결합 ELISA

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	DVD VEGF EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	RefAb VEGF EC50 (nM)
DVD043	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	1.25	AB014	2.36
DVD044	VEGF (서열 1)	C-term.	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	407.52	AB014	2.36
DVD469	VEGF (서열 1)	C-term.	Long	Long	DLL4 (서열 1)	1262.59	AB014	2.36
DVD470	VEGF (서열 1)	N-말단	Long	Long	DLL4 (서열 1)	1.87	AB014	2.36
DVD475	VEGF (서열 1)	C-term.	Long	짧은	DLL4 (서열 1)	19.17	AB014	1.51
DVD476	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	0.55	AB014	1.51
DVD481	VEGF (서열 1)	C-term.	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	150.24	AB014	1.51
DVD482	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	1.30	AB014	1.51
DVD467	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	1805.23	AB071	60.82
DVD468	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	25.55	AB071	60.82
DVD473	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	388.01	AB071	60.82
DVD474	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	17.93	AB071	60.82
DVD479	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	455.50	AB071	68.55
DVD480	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	22.98	AB071	68.55
DVD485	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	121.21	AB071	68.55
DVD486	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	27.96	AB071	68.55
DVD465	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	396.45	AB070	1.82
DVD466	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	2.61	AB070	1.82
DVD471	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	30.05	AB070	1.82

[0681]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	DVD VEGF EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	RefAb VEGF EC50 (nM)
DVD472	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	9.22	AB070	1.82
DVD477	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	41.66	AB070	3.59
DVD478	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	2.72	AB070	3.59
DVD483	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	46.09	AB070	3.59
DVD484	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	4.84	AB070	3.59
DVD441	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	247.99	AB014	1.52
DVD442	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	0.59	AB014	1.52
DVD447	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	5.05	AB014	1.52
DVD448	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	1.59	AB014	1.52
DVD453	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	35.28	AB014	1.50
DVD454	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	1.43	AB014	1.50
DVD459	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	6.17	AB014	1.50
DVD460	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	0.94	AB014	1.50
DVD445	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	14482.02	AB071	48.07
DVD446	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	14.38	AB071	48.07
DVD451	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	2404.95	AB071	48.07
DVD452	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	17.75	AB071	48.07
DVD457	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	1475.74	AB071	40.24
DVD458	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	21.51	AB071	40.24
DVD463	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	1730.97	AB071	40.24
DVD464	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	19.31	AB071	40.24
DVD443	VEGF	C-말단	짧은	짧은	DLL4	610.53	AB070	1.05

[0682]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	DVD VEGF EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	RefAb VEGF EC50 (nM)
	(서열 3)				(서열 2)			
DVD444	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	2.44	AB070	1.05
DVD449	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	15.61	AB070	1.05
DVD450	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	12.06	AB070	1.05
DVD455	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	26.71	AB070	1.11
DVD456	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	1.63	AB070	1.11
DVD461	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	10.44	AB070	1.11
DVD462	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	8.00	AB070	1.11
DVD511	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	35.11	AB014	0.75
DVD512	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	0.71	AB014	0.75
DVD517	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	9.78	AB014	0.75
DVD518	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	162.44	AB014	0.75
DVD523	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	9.67	AB014	0.49
DVD524	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	0.30	AB014	0.49
DVD529	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	2.64	AB014	0.49
DVD530	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	0.79	AB014	0.49
DVD515	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	3015.10	AB071	35.19
DVD516	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	24.65	AB071	35.19
DVD521	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	654.85	AB071	35.19
DVD522	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	23.53	AB071	35.19
DVD527	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	2380.25	AB071	52.97
DVD528	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	27.69	AB071	52.97

[0683]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	DVD VEGF EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	RefAb VEGF EC50 (nM)
DVD533	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	1260.61	AB071	52.97
DVD534	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	23.61	AB071	52.97
DVD513	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	58.54	AB070	0.97
DVD514	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	67.41	AB070	0.97
DVD519	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	77.17	AB070	0.97
DVD520	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	247.74	AB070	0.97
DVD525	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	21.79	AB070	1.42
DVD526	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	96.22	AB070	1.42
DVD531	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	60.39	AB070	1.42
DVD532	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	28.91	AB070	1.42
DVD487	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	39.78	AB014	1.61
DVD488	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	4.98	AB014	1.61
DVD493	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	2.26	AB014	1.61
DVD494	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	712.21	AB014	1.61
DVD499	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	5.07	AB014	1.41
DVD500	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	5.28	AB014	1.41
DVD505	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	1.27	AB014	1.41
DVD506	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	1.84	AB014	1.41
DVD491	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	1249.97	AB071	45.67
DVD492	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	8.42	AB071	45.67
DVD497	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	858.21	AB071	45.67
DVD498	VEGF	N-말단	긴	긴	DLL4	30.61	AB071	45.67

[0684]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD VEGF EC50 (nM)	DVD VEGF EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	RefAb VEGF EC50 (nM)
	(서열 2)				(서열 4)			
DVD503	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	429.96	AB071	37.84
DVD504	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	16.74	AB071	37.84
DVD509	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	121.28	AB071	37.84
DVD510	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	23.89	AB071	37.84
DVD489	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	180.95	AB070	2.80
DVD490	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	6.70	AB070	2.80
DVD495	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	69.95	AB070	2.80
DVD496	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	107.87	AB070	2.80
DVD501	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	45.16	AB070	2.44
DVD502	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	3.25	AB070	2.44
DVD507	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	34.85	AB070	2.44
DVD508	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	7.88	AB070	2.44

[0685]

[0686]

VEGF에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체의 결합에 필적하였다. 모든 N-말단 가변 도메인은 모 항체와 유사한 고 친화성으로 결합하였다. 중쇄 및 경쇄의 몇몇의 특정 링커 길이 조합이 모 항체에 필적하는 C-말단 도메인의 결합 친화성을 향상시켰다. 구체적으로, 경쇄의 짧은 링커보다 긴 링커를 갖는 C-말단 도메인의 친화성이 통계적으로 현저하게 향상된다($p=0.019$).

표 6

다양한 DLL4 서열, 배향 및 DLL에 대한 링커 길이 조합을 갖는 96 DVD-Ig 작제물의 직접 결합 ELISA

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref.Ab DLL4 EC50 (nM)
DVD043	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	0.67	AB015	1.39
DVD044	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	0.25	AB015	1.39
DVD469	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF	2.78	AB015	1.39

[0687]

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref. Ab DLL4 EC50 (nM)
					(서열 1)			
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.19	AB015	1.39
DVD475	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.23	AB015	1.23
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.30	AB015	1.23
DVD481	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	3.30	AB015	1.23
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.36	AB015	1.23
DVD441	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	0.04	AB069	0.10
DVD442	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	10.55	AB069	0.10
DVD447	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.12	AB069	0.10
DVD448	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.41	AB069	0.10
DVD453	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.09	AB069	0.04
DVD454	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	1.01	AB069	0.04
DVD459	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.26	AB069	0.04
DVD460	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.64	AB069	0.04
DVD511	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	0.10	AB073	0.08
DVD512	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	1.71	AB073	0.08
DVD517	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.10	AB073	0.08
DVD518	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	5.90	AB073	0.08
DVD523	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.09	AB073	0.03
DVD524	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.22	AB073	0.03
DVD529	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.10	AB073	0.03

[0688]

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref. Ab DLL4 EC50 (nM)
DVD530	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.22	AB073	0.03
DVD487	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	0.14	AB072	1.29
DVD488	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 1)	1.84	AB072	1.29
DVD493	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.06	AB072	1.29
DVD494	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	39.48	AB072	1.29
DVD499	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.09	AB072	0.70
DVD500	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.57	AB072	0.70
DVD505	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.09	AB072	0.70
DVD506	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.32	AB072	0.70
DVD467	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	0.54	AB015	0.30
DVD468	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	2.28	AB015	0.30
DVD473	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	1.80	AB015	0.30
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.57	AB015	0.30
DVD479	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	1.69	AB015	0.28
DVD480	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.60	AB015	0.28
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	1.41	AB015	0.28
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.59	AB015	0.28
DVD445	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	0.17	AB069	0.20
DVD446	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	13.92	AB069	0.20
DVD451	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.40	AB069	0.20
DVD452	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.34	AB069	0.20

[0689]

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref.Ab DLL4 EC50 (nM)
DVD457	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.13	AB069	0.21
DVD458	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	1.54	AB069	0.21
DVD463	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.50	AB069	0.21
DVD464	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.80	AB069	0.21
DVD515	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	0.20	AB073	0.11
DVD516	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	4.33	AB073	0.11
DVD521	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.26	AB073	0.11
DVD522	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.48	AB073	0.11
DVD527	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.20	AB073	0.11
DVD528	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.81	AB073	0.11
DVD533	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.25	AB073	0.11
DVD534	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.47	AB073	0.11
DVD491	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	0.39	AB072	1.99
DVD492	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 2)	1.77	AB072	1.99
DVD497	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.53	AB072	1.99
DVD498	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.45	AB072	1.99
DVD503	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.33	AB072	1.85
DVD504	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 2)	0.53	AB072	1.85
DVD509	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.21	AB072	1.85
DVD510	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.42	AB072	1.85
DVD465	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	0.57	AB015	0.60

[0690]

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref.Ab DLL4 EC50 (nM)
DVD466	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	19.84	AB015	0.60
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	0.89	AB015	0.60
DVD472	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	2.78	AB015	0.60
DVD477	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	0.69	AB015	0.58
DVD478	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	2.53	AB015	0.58
DVD483	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	0.63	AB015	0.58
DVD484	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	1.75	AB015	0.58
DVD443	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	0.20	AB069	0.23
DVD444	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	30.54	AB069	0.23
DVD449	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	0.36	AB069	0.23
DVD450	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	1.99	AB069	0.23
DVD455	DLL4 (서열 4)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	0.24	AB069	0.24
DVD456	DLL4 (서열 4)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	2.48	AB069	0.24
DVD461	DLL4 (서열 4)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	0.52	AB069	0.24
DVD462	DLL4 (서열 4)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	7.99	AB069	0.24
DVD513	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	0.66	AB073	0.22
DVD514	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	21.05	AB073	0.22
DVD519	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	1.53	AB073	0.22
DVD520	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	17.34	AB073	0.22
DVD525	DLL4 (서열 2)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	1.00	AB073	0.21
DVD526	DLL4 (서열 2)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	1.57	AB073	0.21

[0691]

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig 가변 도메인	DVD-Ig DLL4 EC50 (nM)	Ref. Ab. ID	Ref. Ab DLL4 EC50 (nM)
DVD531	DLL4 (서열 2)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	0.57	AB073	0.21
DVD532	DLL4 (서열 2)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	1.43	AB073	0.21
DVD489	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	0.62	AB072	63.43
DVD490	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	VEGF (서열 3)	9.27	AB072	63.43
DVD495	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	0.33	AB072	63.43
DVD496	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	5.59	AB072	63.43
DVD501	DLL4 (서열 3)	N-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	0.18	AB072	63.24
DVD502	DLL4 (서열 3)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 3)	3.17	AB072	63.24
DVD507	DLL4 (서열 3)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	0.71	AB072	63.24
DVD508	DLL4 (서열 3)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 3)	0.61	AB072	63.24

[0692]

[0693]

DLL4에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체의 결합에 필적하였다. 모든 N-말단 가변 도메인은 모 항체와 유사한 고 친화성으로 결합하였다. 중쇄 및 경쇄의 몇몇의 특정 링커 길이 조합이 모 항체에 필적하는 C-말단 도메인의 결합 친화성을 향상시켰다. 구체적으로, 경쇄 및 중쇄 모두의 짧은 링커보다 경쇄 및/또는 중쇄의 긴 링커를 갖는 C-말단 도메인의 친화성이 향상되는 경향이 있다.

표 7

다양한 배향 및 링커 길이 조합을 갖는 8 DVD 작제물의 RON 및 EGFR 직접 결합 ELISA

DVD-Ig ID	N-말단 VD 서열 ID	N-말단 VD EC50 (nM)	N-말단 참조 항체 ID	N-말단 참조 항체 EC50 (nM)	HC 링커	LC 링커	C-말단 VD 서열 ID	C-말단 VD EC50 (nM)	C-말단 참조 항체 ID	C-말단 참조 항체 EC50 (nM)
DVD023	EGFR	0.23	AB033	0.66	짧은	짧은	RON	40.18	AB005	0.26
DVD024	RON	0.54	AB005	0.26	짧은	짧은	EGFR	1.87	AB033	0.66
DVD535	RON	0.43	AB005	0.69	긴	긴	EGFR	1.7	AB033	1.17
DVD536	EGFR	1	AB033	1.17	긴	긴	RON	10.57	AB005	0.69
DVD537	RON	0.32	AB005	0.69	긴	짧은	EGFR	0.94	AB033	1.17
DVD538	EGFR	1.17	AB033	1.17	긴	짧은	RON	31.11	AB005	0.69
DVD539	RON	0.4	AB005	0.69	짧은	긴	EGFR	1.38	AB033	1.17
DVD540	EGFR	1.1	AB033	1.17	짧은	긴	RON	12.99	AB005	0.69

[0694]

표 8

다양한 서열, 배향 및 링커 길이 조합을 갖는 44 DVD 작제물의 EGFR, HER2 (ErbB2) 및 ErbB3 직접 결합 ELISA

DVD-Ig ID	N-말단 VD 서열 ID	N-말단 VD EC50 (nM)	N-말단 참조 항체 ID	N-말단 참조 항체 EC50 (nM)	HC 링커	LC 링커	C-말단 VD 서열 ID	C-말단 VD EC50 (nM)	C-말단 참조 항체 ID	C-말단 참조 항체 EC50 (nM)
DVD385	ErbB3	1.72	AB062	0.75	긴	긴	EGFR	2.79	AB033	0.46
DVD386	EGFR	0.56	AB033	0.46	긴	긴	ErbB3	4.01	AB062	0.75
DVD387	ErbB3	1.18	AB062	0.75	긴	긴	HER-2	4.23	AB004	2.37
DVD388	HER-2	1.65	AB004	2.37	긴	긴	ErbB3	3.40	AB062	0.75
DVD389	ErbB3	1.25	AB062	0.75	긴	짧은	EGFR	2.3	AB033	0.46
DVD390	EGFR	0.36	AB033	0.46	긴	짧은	ErbB3	11.21	AB062	0.75
DVD391	ErbB3	4.06	AB062	0.97	긴	짧은	HER-2	25.26	AB004	2.37
DVD392	HER-2	1.85	AB004	2.37	긴	짧은	ErbB3	16.26	AB062	0.97
DVD393	ErbB3	1.39	AB062	0.97	짧은	긴	EGFR	1.75	AB033	0.46
DVD394	EGFR	0.56	AB033	0.46	짧은	긴	ErbB3	21.75	AB062	0.97
DVD395	ErbB3	1.58	AB062	0.97	짧은	긴	HER-2	5.98	AB004	2.37
DVD396	HER-2	2.87	AB004	2.37	짧은	긴	ErbB3	24.75	AB062	0.97
DVD397	ErbB3	1.05	AB063	0.87	긴	긴	EGFR	1.41	AB033	0.49
DVD398	EGFR	0.43	AB033	0.49	긴	긴	ErbB3	1.39	AB063	0.87
DVD399	ErbB3	599.0	AB063	0.87	긴	긴	HER-2	1102.54	AB004	2.67
DVD400	HER-2	3.57	AB004	2.67	긴	긴	ErbB3	7.74	AB063	0.87
DVD401	ErbB3	0.79	AB063	0.87	긴	짧은	EGFR	1.65	AB033	0.49
DVD402	EGFR	0.65	AB033	0.49	긴	짧은	ErbB3	0.13	AB063	0.87

[0695]

DVD403	ErbB3	1.03	AB063	0.92	긴	짧은	HER-2	13.82	AB004	2.67
DVD404	HER-2	1.25	AB004	2.67	긴	짧은	ErbB3	4.34	AB063	0.92
DVD405	ErbB3	1.08	AB063	0.92	짧은	긴	EGFR	1.68	AB033	0.49
DVD406	EGFR	0.60	AB033	0.49	짧은	긴	ErbB3	1.11	AB063	0.92
DVD407	ErbB3	2.98	AB063	0.92	짧은	긴	HER-2	28.51	AB004	2.67
DVD408	HER-2	2.61	AB004	2.67	짧은	긴	ErbB3	4.37	AB063	0.92
DVD409	ErbB3	3.60	AB067	1.78	짧은	짧은	EGFR	1.75	AB033	0.48
DVD410	EGFR	0.36	AB033	0.59	짧은	짧은	ErbB3	55.38	AB067	2.20
DVD411	ErbB3	4.92	AB067	1.78	짧은	짧은	HER-2	15.4	AB004	1.19
DVD412	HER-2	4.24	AB004	1.52	짧은	짧은	ErbB3	205.98	AB067	2.20
DVD413	ErbB3	4.77	AB067	1.12	긴	긴	EGFR	1.1	AB033	0.48
DVD414	EGFR	0.49	AB033	0.59	긴	긴	ErbB3	21.27	AB067	2.20
DVD415	ErbB3	12.96	AB067	2.20	긴	긴	HER-2	1.56	AB004	1.19
DVD416	HER-2	3.58	AB004	1.52	긴	긴	ErbB3	64.36	AB067	2.20
DVD417	ErbB3	6.56	AB067	1.12	긴	짧은	EGFR	1.62	AB033	0.48
DVD418	EGFR	0.46	AB033	0.59	긴	짧은	ErbB3	18.20	AB067	2.20
DVD419	ErbB3	32.37	AB067	2.20	긴	짧은	HER-2	4.78	AB004	1.19
DVD420	HER-2	3.58	AB004	1.52	긴	짧은	ErbB3	143.66	AB067	1.78
DVD421	ErbB3	5.10	AB067	1.12	짧은	긴	EGFR	1.1	AB033	0.45
DVD422	EGFR	0.48	AB033	0.59	짧은	긴	ErbB3	17.97	AB067	1.78
DVD423	ErbB3	4.69	AB067	1.12	짧은	긴	HER-2	1.29	AB004	1.19
DVD424	HER-2	4.47	AB004	1.52	짧은	긴	ErbB3	40.69	AB067	1.78
DVD683	ErbB3	0.58	AB062	1.60	짧은	짧은	HER-2	35.64	AB004	2.22
DVD684	HER-2	0.93	AB004	2.22	짧은	짧은	ErbB3	215.63	AB062	1.60
DVD685	ErbB3	0.48	AB063	1.10	짧은	짧은	HER-2	29.02	AB004	2.22
DVD686	HER-2	1.25	AB004	2.22	짧은	짧은	ErbB3	97.39	AB063	1.10

[0696]

표 9

다양한 서열, 배향 및 링커 길이 조합을 갖는 62 DVD 작제물의 PLGF, HER-2 & VEGF 직접 결합
ELISA

DVD-Ig ID	N-말단 VD 서열 ID	N-말단 VD EC50 (nM)	N-말단 참조 항체 ID	N-말단 참조 항체 EC50 (nM)	HC 링커	LC 링커	C-말단 VD 서열 ID	C-말단 VD EC50 (nM)	C-말단 참조 항체 ID	C-말단 참조 항체 EC50 (nM)
DVD541	PIGF	0.08	AB074	0.49	짧은	짧은	VEGF	64.44	AB014	1.40
DVD542	VEGF	0.80	AB014	1.40	짧은	짧은	PIGF	13.04 1120.78	AB074	0.49
DVD543	PIGF	0.14	AB074	0.49	짧은	짧은	VEGF		AB070	2.35
DVD544	VEGF	2.35	AB070	2.35	짧은	짧은	PIGF	13.76	AB074	0.49
DVD545	PIGF	98.78	AB074	0.49	짧은	짧은	VEGF	>1000	AB071	35.38
DVD546	VEGF	25.8	AB071	35.38	짧은	짧은	PIGF	7.03	AB074	0.49
DVD547	PIGF	0.14	AB074	0.49	짧은	짧은	HER-2	167.82	AB004	1.3

[0697]

DVD548	HER-2	1.26 265.0	AB004	1.3	짧은	짧은	PIGF	7.42	AB074	0.49
DVD549	PIGF	3	AB074	0.49	긴	긴	VEGF	>1000	AB014	1.40
DVD550	VEGF	>1000	AB014	1.40	긴	긴	PIGF	145.70 1589.2	AB074	0.49
DVD551	PIGF	96.98 313.5	AB074	0.49	긴	긴	VEGF	9	AB070	2.35
DVD552	VEGF	4 66317	AB070	2.35	긴	긴	PIGF	8.54	AB074	0.49
DVD553	PIGF	.52	AB074	0.49	긴	긴	VEGF	>1000	AB071	35.38
DVD554	VEGF	15.22	AB071	35.38	긴	긴	PIGF	0.45	AB074	0.49
DVD555	PIGF	N/B	AB074	0.49	긴	긴	HER-2	963.06	AB004	1.3
DVD556	HER-2	1.03	AB004	1.3	긴	긴	PIGF	0.24	AB074	0.49
DVD557	PIGF	0.17	AB074	0.49	긴	짧은	VEGF	24.98	AB014	1.40
DVD558	VEGF	1.96	AB014	1.40	긴	짧은	PIGF	3.37	AB074	0.49
DVD559	PIGF	0.13	AB074	0.49	긴	짧은	VEGF	39.2	AB070	2.35
DVD560	VEGF	3.12	AB070	2.35	긴	짧은	PIGF	2.53	AB074	0.49
DVD561	PIGF	1.04	AB074	0.49	긴	짧은	VEGF	241.04	AB071	35.38
DVD562	VEGF	17.69	AB071	35.38	긴	짧은	PIGF	1.12	AB074	0.49
DVD563	PIGF	0.21	AB074	0.49	긴	짧은	HER-2	16.8	AB004	1.3
DVD564	HER-2	0.57	AB004	1.3	긴	짧은	PIGF	1.37	AB074	0.49
DVD565	PIGF	3.24	AB074	0.49	짧은	긴	VEGF	498.31	AB014	1.40
DVD566	VEGF	1.49 340.2	AB014	1.40	짧은	긴	PIGF	1.42	AB074	0.49
DVD567	PIGF	5	AB074	0.49	짧은	긴	VEGF	>1000	AB070	1.68
DVD568	VEGF	3.14	AB070	1.68	짧은	긴	PIGF	2.84	AB074	0.49
DVD569	PIGF	88.47	AB074	0.49	짧은	긴	VEGF	>1000	AB071	26.56
DVD570	VEGF	17.59	AB071	26.56	짧은	긴	PIGF	1.44	AB074	0.49
DVD571	PIGF	33.1	AB074	0.49	짧은	긴	HER-2	209.28	AB004	1.89
DVD572	HER-2	1.34	AB004	1.89	짧은	긴	PIGF	2.34	AB074	0.49
DVD573	PIGF	0.14	AB047	0.14	짧은	짧은	VEGF	>1000	AB070	1.68
DVD574	VEGF	11.72	AB070	1.68	짧은	짧은	PIGF	7.04	AB047	0.14
DVD575	PIGF	0.14	AB047	0.14	짧은	짧은	VEGF	>1000	AB071	26.56
DVD576	VEGF	16.22	AB071	26.56	짧은	짧은	PIGF	1.82	AB047	0.14
DVD577	PIGF	0.15	AB047	0.14	짧은	짧은	HER-2	335.83	AB004	1.89
DVD578	HER-2	1.28	AB004	1.89	짧은	짧은	PIGF	1.21	AB047	0.14
DVD579	PIGF	1.18	AB047	0.17	긴	긴	VEGF	47.94	AB014	1.40
DVD580	VEGF	>1000	AB014	1.40	긴	긴	PIGF	34.14	AB047	0.17
DVD581	PIGF	0.39	AB047	0.17	긴	긴	VEGF	35.9	AB070	1.68
DVD582	VEGF	4.36	AB070	1.68	긴	긴	PIGF	0.37	AB047	0.17
DVD583	PIGF	0.32	AB047	0.17	긴	긴	VEGF	559.56	AB071	26.56
DVD584	VEGF	18.36	AB071	26.56	긴	긴	PIGF	0.32	AB047	0.17
DVD585	PIGF	0.26	AB047	0.13	긴	긴	HER-2	5.44	AB004	1.89
DVD586	HER-2	1.04	AB004	1.89	긴	긴	PIGF	0.18	AB047	0.13
DVD587	PIGF	0.13	AB047	0.13	긴	짧은	VEGF	12.71	AB014	1.40
DVD588	VEGF	4.1	AB014	1.40	긴	짧은	PIGF	1.84 1356.2	AB047	0.13
DVD589	PIGF	0.12	AB047	0.13	긴	짧은	VEGF	4	AB070	1.9

[0698]

DVD590	VEGF	21.09	AB070	1.9	긴	짧은	PIGF	2.78	AB047	0.13
DVD591	PIGF	0.13	AB047	0.14	긴	짧은	VEGF	1166.3	AB071	20.92
DVD592	VEGF	19.21	AB071	20.92	긴	짧은	PIGF	0.31	AB047	0.14
DVD593	PIGF	0.09	AB047	0.14	긴	짧은	HER-2	17.53	AB004	1.78
DVD594	HER-2	1.03	AB004	1.78	긴	짧은	PIGF	0.38	AB047	0.14
DVD595	PIGF	0.21	AB047	0.14	짧은	긴	VEGF	4.63	AB014	1.40
DVD596	VEGF	12.73	AB014	1.40	짧은	긴	PIGF	14.59	AB047	0.14
DVD597	PIGF	0.17	AB047	0.13	짧은	긴	VEGF	31.08	AB070	1.9
DVD598	VEGF	6.66	AB070	1.9	짧은	긴	PIGF	0.66	AB047	0.13
DVD599	PIGF	0.23	AB047	0.13	짧은	긴	VEGF	664.22	AB071	20.92
DVD600	VEGF	17.04	AB071	20.92	짧은	긴	PIGF	0.4	AB047	0.13
DVD601	PIGF	0.24	AB047	0.13	짧은	긴	HER-2	10.03	AB004	1.78
DVD602	HER-2	1.12	AB004	1.78	짧은	긴	PIGF	0.31	AB047	0.13

[0699]

표 10

다양한 서열, 배향 및 링커 길이 조합을 갖는 46 DVD 작제물의 HGF & VEGF 직접 결합 ELISA

DVD-Ig ID	N-말단 VD 서열 ID	N-말단 VD EC50 (nM)	N-말단 참조 항체 ID	N-말단 참조 항체 EC50 (nM)	HC 링커	LC 링커	C-말단 VD 서열 ID	C-말단 VD EC50 (nM)	C-말단 참조 항체 ID	C-말단 참조 항체 EC50 (nM)
DVD641	HGF	0.47	AB012	0.15	긴	긴	VEGF	41.55	AB014	1.40
DVD642	VEGF	6.35	AB014	1.40	긴	긴	HGF	0.87	AB012	0.15
DVD643	HGF	0.26	AB012	0.15	긴	긴	VEGF	175.3	AB070	5.22
DVD644	VEGF	5.31	AB070	5.22	긴	긴	HGF	0.29	AB012	0.15
DVD645	HGF	0.17	AB012	0.15	긴	긴	VEGF	>1000	AB071	40.35
DVD646	VEGF	30.74	AB071	40.35	긴	긴	HGF	0	AB012	0.15
DVD647	HGF	0.15	AB012	0.17	긴	짧은	VEGF	0.49	AB014	1.40
DVD648	VEGF	1.72	AB014	1.40	긴	짧은	HGF	25.45	AB012	0.17
DVD649	HGF	0.15	AB012	0.17	긴	짧은	VEGF	4.17	AB070	5.22
DVD650	VEGF	2.67	AB070	5.22	긴	짧은	HGF	185.88	AB012	0.17
DVD651	HGF	0.11	AB012	0.17	긴	짧은	VEGF	4.63	AB071	40.35
DVD652	VEGF	13.83	AB071	40.35	긴	짧은	HGF	340.64	AB012	0.17
DVD653	HGF	0.24	AB012	0.17	짧은	긴	VEGF	4.71	AB014	1.40
DVD654	VEGF	3.71	AB014	1.40	짧은	긴	HGF	16.77	AB012	0.17
DVD655	HGF	0.19	AB012	0.17	짧은	긴	VEGF	0.91	AB070	5.22
DVD656	VEGF	7.87	AB070	5.22	짧은	긴	HGF	92.93	AB012	0.17
DVD657	HGF	0.31	AB012	0.17	짧은	긴	VEGF	1.27	AB071	40.35
DVD658	VEGF	28.66	AB071	40.35	짧은	긴	HGF	357.93	AB012	0.17
DVD659	HGF	0.4	AB079	0.48	짧은	짧은	VEGF	0.94	AB014	1.40
DVD660	VEGF	1.51	AB014	1.40	짧은	짧은	HGF	161.03	AB079	0.48
DVD661	HGF	0.7	AB079	0.48	짧은	짧은	VEGF	449.24	AB070	4.64
DVD662	VEGF	70.17	AB070	4.64	짧은	짧은	HGF	566.36	AB079	0.48
								213.76		

[0700]

DVD663	HGF	0.26	AB079	0.48	짧은	짧은	VEGF	>1000 0	AB071	80.43
DVD664	VEGF	40.91	AB071	80.43	짧은	짧은	HGF	80.87	AB079	0.48
DVD665	HGF	0.23	AB079	0.39	긴	긴	VEGF	8.09	AB014	1.40
DVD666	VEGF	133.6	AB014	1.40	긴	긴	HGF	14.7	AB079	0.39
DVD667	HGF	0.33	AB079	0.39	긴	긴	VEGF	51.29	AB070	4.64
DVD668	VEGF	135.82	AB070	4.64	긴	긴	HGF	20.23	AB079	0.39
DVD669	HGF	0.29	AB079	0.39	긴	긴	VEGF	1663.2 5	AB071	80.43
DVD670	VEGF	48.28	AB071	80.43	긴	긴	HGF	3.1	AB079	0.39
DVD671	HGF	0.35	AB079	0.4	긴	짧은	VEGF	28.75	AB014	1.40
DVD672	VEGF	16.1	AB014	1.40	긴	짧은	HGF	22.95	AB079	0.4
DVD673	HGF	0.4	AB079	0.4	긴	짧은	VEGF	65.28	AB070	4.64
DVD674	VEGF	10.57	AB070	4.64	긴	짧은	HGF	17.6	AB079	0.4
DVD675	HGF	0.48	AB079	0.4	긴	짧은	VEGF	5767.3 6	AB071	80.43
DVD676	VEGF	130.31	AB071	80.43	긴	짧은	HGF	35.83	AB079	0.4
DVD677	HGF	0.33	AB079	0.41	짧은	긴	VEGF	1.02	AB014	1.40
DVD678	VEGF	0.65	AB014	1.40	짧은	긴	HGF	4.69	AB079	0.41
DVD679	HGF	0.32	AB079	0.41	짧은	긴	VEGF	92.36	AB070	5.62
DVD680	VEGF	12.62	AB070	5.62	짧은	긴	HGF	5.17	AB079	0.41
DVD681	HGF	0.27	AB079	0.41	짧은	긴	VEGF	2161.6 5	AB071	79.48
DVD682	VEGF	53.09	AB071	79.48	짧은	긴	HGF	6.55	AB079	0.41
DVD709	HGF	0.14	AB012	0.16	짧은	짧은	VEGF	1366.2	AB070	5.62
DVD710	VEGF	2.43	AB070	5.62	짧은	짧은	HGF	17.76	AB012	0.16
DVD711	HGF	1.32	AB012	0.16	짧은	짧은	VEGF	165.93	AB071	79.48
DVD712	VEGF	64.2	AB071	79.48	짧은	짧은	HGF	37.18	AB012	0.16

[0701]

[0702]

HER2의 2개의 상이한 에피토프들을 표적화하는 2개의 mAb(도메인 II 및 도메인 IV)를 사용하여 상이한 mAb 도메인 배향 및 링커 길이를 갖는 DVD-Ig를 제조하였다. 이들 DVD-Ig를 직접 ELISA 및 바이아코어 분석으로 표적 결합 기능에 대해 시험하였다.

표 11

HER-2(erbB2) 서열, 배향 및 HER-2에 대한 링커 길이 조합을 갖는 8 DVD 작제물의 직접 결합 ELISA

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C- 말단 가변 도메인 (VD)	직접 결합 ELISA EC50 (nM)
AB004	HER-2 (도메인 IV)		0.68
AB080	HER-2 (도메인 II)		3.84
DVD687	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	1.71
DVD688	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	3.59
DVD689	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	0.60
DVD690	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	0.48
DVD691	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	0.19
DVD692	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	5.96
DVD693	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	0.16
DVD694	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	0.53

[0703]

[0704]

HER-2에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체의 결합에 필적하였다. N-말단 가변 도메인에서 모든 HER-2 도메인 IV는 모 항체와 유사한 고 친화성 또는 향상된 친화성으로 결합하였다. 중쇄 및 경쇄의 몇몇의 특정 링커 길이 조합이 모 항체보다 우수한 결합 친화성을 향상시켰다.

[0705]

실시예 1.1.1.B: 재지시된 세포 독성(rCTL) 분석

[0706]

재지시된 세포독성(rCTL) 분석은 T-세포와 종양 세포를 매우 근접하게 하여 T-세포가 종양 세포를 사멸시킬 수 있도록 하는 DVD-Ig의 능력을 측정한다.

[0707] FACS 기본 분석(1): 사람 CD3+ T 세포는 음성 선별 집적 칼럼(R&D Cat.#HTCC-525)에 의해 이전에 동결된 분리 PBMC로부터 분리한다. T 세포는 완전 RPMI 배지(L-글루타민, 55mM β-ME, Pen/Strep, 10% FCS) 중의 10 μg/mL 항-CD3(OKT-3, BD) 및 2 μg/mL 항-CD28(CD28.2, Abcam)로 피복된 플라스크(vent cap, Corning, Acton, MA)에서 4일동안 자극시킨다. T 세포는 분석에 사용하기 전에 30U/mL IL-2(Peprotech)에서 밤새 방치시킨다. DoHH2 또는 Raji 표적 세포는 제조업자의 지침에 따라 PKH26(Sigma)로 표지한다. L-글루타민 및 10% FBS(Hyclone)를 함유하는 RPMI 1640 배지(페놀 부재, Invitrogen)를 rCTL 분석 전반에 걸쳐 사용한다.

[0708] 이펙터 T 세포(E) 및 표적(T)은 각각 96웰 플레이트(Costar #3799)에서 웰당 10^5 및 10^4 의 세포로 플레이팅하여 각각 E:T비가 10:1이 되도록 한다. DVD-Ig 분자를 적절하게 희석하여 농도 의존적 적정 곡선을 수득한다. 밤새 항온처리 후 세포를 펠렛화하고 0.1% BSA(Invitrogen) 및 0.5 μg/mL 프로피듐 요오다이드(BD)를 함유하는 PBS에 재현탁시키기 전에 PBS로 1회 세척한다. FACS 데이터를 FACS Canto 기계(BD) 상에서 수집하고 Flowjo(Treestar)에서 분석한다.

[0709] % 총 표적(대조군, 무처리)으로 나눈 DVD-Ig 처리된 샘플 내 % 생존 표적을 계산하여 % 특이적 용해를 측정한다. 데이터를 그래프화하고, Prism(Graphpad)에서 IC50을 계산한다.

[0710] 임피던스 기반(2): T 세포를 상기와 같이 제조한다. EGFR-발현 표적 세포를 ACEA RT-CES 96-웰 플레이트(ACEA Bio, San Diego)에 하룻밤 부착시킨다. 이어서, 이펙터 T 세포(E) 및 표적(T)은 웰당 2×10^5 및 2×10^4 의 세포로 플레이팅하여 E:T비가 10:1이 되도록 한다. DVD-Ig 분자를 적절하게 희석하여 농도 의존적 적정 곡선을 수득한다. DVD-Ig 표적화 샘플 중의 표적의 세포 지수를 대조군 표적의 세포 지수(무처리)로 나누어 % 특이적 용해를 계산한다. 데이터를 그래프화하고, Prism(Graphpad)에서 IC50을 계산한다(Dreier, T. (2002) Int J Cancer 100:690-697; Zhu, J. (2006) J. Immuno. Methods 309:25-33). 이러한 CD3/CD20 DVD-Ig의 서열은 미국 특허 출원 번호 제20070071675호에 공개되었다.

표 12

DVD-Ig를 갖는 제지시킨 세포의 세포독성(rCTL)

DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	종양 표적 세포	rCTL IC50 (pM)	분석
DVD857	CD3	CD19	DoHH2 (DSMZ ACC47)	4	FACS
DVD003	CD-20	CD3	DoHH2 (DSMZ ACC47)	283	FACS
DVD855	CD3	CD-20	DoHH2 (DSMZ ACC47)	472	FACS
DVD856	CD-20	CD3	DoHH2 (DSMZ ACC47)	5053	FACS
DVD859	CD3	EGFR	A431(ATCC CRL- 1555)	0.4	임피던스
DVD860	EGFR	CD3	A431(ATCC CRL- 1555)	31	임피던스
DVD018	CD3	EGFR	A431(ATCC CRL- 1555)	15	임피던스
DVD012	HER-2	CD3	BT-474(ATCC HTB- 20)	155	임피던스
DVD864	HER-2	CD3	BT-474(ATCC HTB- 20)	49	임피던스
DVD865	CD3	IGF1R	A431(ATCC CRL- 1555)	58	임피던스

[0711]

[0712] DVD-Ig 857의 효능은 DoHH-2 B-세포 림프종 조기 발병 옆구리 종양 모델에서 입증되었다. SCID 마우스 옆구리에 DoHH2 종양 세포를 단독으로 또는 DoHH2 종양 세포와 말초 혈액으로부터 정제된 CD3+ T 세포를 10:1의 비율로 주사하였다. 리툭산을 T 세포 없이 매일 80ug iv 투약하였다. 1일 내지 5일째에 DoHH2 세포 단독 또는 DoHH2 세포와 T 세포가 모두 제공된 마우스에 DVD-Ig ID 857을 매일 80ug iv 투약하였다. 32일째에, T 세포 또는 DVD-Ig 857을 수여받은 DoHH-2 그룹에서만 각각 63 및 55의 %TGI로 DoHH-2 성장에 현저한 효과가 나타났다. 리툭시마브로 처리된 DoHH-2(%TGI=94)는 DoHH2 대조군과 비교하여 현저한 효능($p \leq 0.0001$)이 입증되었다. [T 세포 + DVD-Ig ID 857]은 DoHH2 대조군과 비교하여 각각 95 및 98의 %TGI로 리툭시마브 그룹과 동등한 효능($p \leq 0.0001$)이 입증되었다. 52일째에, 리툭시마브 및 [DVD-Ig ID 857 + T 세포] 그룹에서는 서로 현저하게 다른 것은 아니었다. Kaplan-Meier 생존 그래프(1cc 종말점). Logrank(Mantel-Cox) 통계는 DoHH-2 대조

군과 비교하여 리톡시마브 및 [DVD-Ig ID 857 + T 세포]로 처리된 그룹에서의 현저한 생존 증가를 입증한다($p \leq 0.0001$). 리톡시마브 및 [DVD-Ig ID 857 + T 세포] 그룹은 서로 현저하게 다른 것은 아니었다.

[0713] CD3 및 CD19 DVD-Ig는 각각 Ab002 및 AB006 유래의 가변 도메인을 이용하여 생성되었다. 인간 CD3에 대한 DVD-Ig의 IC50은 주르카트 세포 상에서의 OKT3-PE(eBioscience, Cat#12-0037) 경쟁 FACS 분석을 이용하여 측정하였다. EC90에서의 OKT3-PE 및 변화된 농도의 DVD-Ig를 함께 혼합하여 96웰 환자 플레이트(Corning #3365)에서 웰당 주르카트 세포 0.5X10⁶으로 1시간 동안 병상에서 항온처리하였다. FACS Calibur(Becton Dickinson)을 이용하여 샘플을 획득하고, Flo Jo(Becton Dickinson)을 이용하여 분석하였다. 메조 스케일 디스커버리(meso scale discovery)를 이용하여 인간 CD19로 안정하게 형질감염된 293 세포 상에 설포-태그된 AB006을 이용하여 인간 CD19에 대한 DVD-Ig의 IC50을 측정하였다. EC90에서의 상기 설포-태그된 AB006을 다양한 농도의 DVD-Ig와 혼합하고, 96웰 고 결합 플레이트(Meso Scale Discovery #L11XB-3)의 웰당 25,000세포의 293 hCD19 세포에 첨가하였다. Sector Image 6000(Meso Scale Discovery) 상에서 샘플을 판독하였다.

표 13

참조 항체로 표지된 DVD-Ig의 경쟁

N-말단 가변 영역 도메인 (VD)	C-말단 가변 영역 도메인 (VD)	HC 링커	LC 링커	경쟁 주르카트 세포 (OKT3) IC50 nM	경쟁 293-hCD19 (AB006) IC50 nM
CD3	CD19	긴	긴	1,0.16	73,180
CD3	CD19	짧은	짧은	1.9, 2.9	504, >1000
CD3	CD19	짧은	긴	1.1, 3.4	70,200
CD3	CD19	긴	짧은	1.7,1.3	124, 490
CD19	CD3	긴	긴	>1000	29

[0714]

[0715] 실시예 1.1.1.C: 포획 ELISA - VEGF

[0716] ELISA 플레이트(Nunc, MaxiSorp, Rochester, NY)는 항-사람 Fc 항체 (PBS중 5 µg/ml, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)와 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 세척 완충액(0.05% 트윈 20을 함유하는 PBS)중에서 3회 세척하고, 차단 완충액(1% BSA 함유 PBS)중에서 25℃에서 1시간동안 차단시켰다. 웰을 3회 세척하고 0.1% PBS 함유 PBS 중에서 각각의 항체 또는 DVD-Ig의 연속 희석액을 웰에 첨가하고 1시간동안 25℃에서 항온처리하였다. 웰을 3회 세척하고 비오틴화된 VEGF(2nM)를 플레이트에 첨가하고 25℃에서 1시간동안 항온처리하였다. 당해 웰을 3회 세척하고, 이어서 스트렙타비딘-HRP (KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)로 25℃에서 1시간동안 항온처리하였다. 당해 웰을 3회 세척하고 100 µl의 ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL)를 웰 마다 첨가하였다. 색 변화 후 반응을 1N HCL로 종료시키고 450nm에서의 흡광도를 측정하였다. VEGF 포획 ELISA 데이터는 표 14에 나타난다.

[0717] 실시예 1.1.1.D: IgG-Fc 포획 ELISA - RON

[0718] 96웰 Nunc-면역 플레이트를 PBS(Gibco #10010-023, Invitrogen, Grand Island, NY) 중의 2 µg/mL 염소-항-사람 IgG Fc 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch # 109-055-098, West Grove, PA, 50 µL/웰)로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 세척 완충액(PBS, 0.05% 트윈 20)으로 3회 세척하고, 이어서 100 µL/웰의 차단 완충액(PBS, 2% BSA)으로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 플레이트를 3회 세척하고, 50 µL/웰의 1 µg/mL의 적절한 항체 또는 DVD-Ig 용액과 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 1시간의 항온처리 후, 상기 플레이트를 3회 세척하고 50 µL/웰의 his-태그된 재조합 RON 단백질(R&D Systems # 1947-MS, Minneapolis, MN, 1000nM 내지 0nM의 최종 용량 범위)과 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 플레이트를 3회 세척하고, 50 µL/웰의 토끼-항-His 태그-HRP 항체(Abcam ab1187, Cambridge, MA, 2% BSA/PBS 용액 중에서 1:10,000으로 희석됨)를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 최종 세척 후, 50 µL/웰의 TMB 기질(Pierce #34028, Rockford, IL)을 첨가하고, 5분 후 50 µL/웰의 2N H₂SO₄를 이용하여 반응을 종결시켰다. 450nm(Spectra Max Plus 플레이트 판독기, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)에서 흡광도를 판독하였다. GraphPad Prism 4.03에서 EC50을 계산하였다. RON 포획 ELISA 데이터는 표 14에 나타난다.

[0719] 실시예 1.1.1.E: IgG-Fc 포획 ELISA - IGF1,2

[0720] 96웰 Nunc-면역 플레이트를 D-PBS(Gibco #14190, San Diego, CA) 중의 5 µg/mL의 사람 IgG에 대한 항체(Fc γ 분절 특이적, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, #109-055-098, 100 µL/웰)로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. ELISA 플레이트를 세척 완충액(PBS, 0.05% 트윈 20)으로 3회 세척하고, 이어서 200 µL/웰의 차단 완충액(D-PBS, 1% BSA)으로 25℃에서 1시간 동안 차단시켰다. 이어서, 플레이트를 3회 세척하고, 100 µL/웰의 항체 또는 DVD-Ig(0.01 µg/mL - 차단 완충액 중 100 µg/mL)과 37℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이어서, 상기 플레이트를 3회 세척하고 비오틴-표지된 인간 IGF1 또는 IGF2(차단 완충액 중 0.02nM 내지 100nM 용량 범위, 100 µL/웰)과 37℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 플레이트를 3회 세척하고, HRP와 접합된 스트렙타비딘(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD, 차단 완충액 중에서 1:10,000으로 희석됨, 100 µL/웰)과 25℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 최종 세척 후, 상기 플레이트를 100 µL/웰의 ELISA 기질(1-Step Ultra TMB-ELISA, Pierce #340280, Rockford, IL)과 항온처리하였다. 25℃에서 5분 후 100 µL/웰의 2N H₂SO₄를 이용하여 반응을 종결시키고, 450nm에서 흡광도를 판독하였다. IGF1,2 포획 ELISA 데이터는 표 14에 나타낸다.

[0721] 실시예 1.1.1.F: 포획 ELISA - DLL4

[0722] 96웰 Nunc-면역 플레이트(#439454, Rochester, NY)를 D-PBS(Gibco #14190, Grand Island, NY) 중의 5 µg/mL의 사람 IgG에 대한 항체(Fc γ 분절 특이적, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, #109-055-098, 100 µL/웰)로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. ELISA 플레이트를 세척 완충액(PBS, 0.05% 트윈 20)으로 3회 세척하고, 이어서 200 µL/웰의 차단 완충액(D-PBS, 1% BSA, 1mM CaCl₂, 0.05% 트윈 20)으로 25℃에서 1시간 동안 차단시켰다. 상기 플레이트를 3회 세척하고, 100 µL/웰의 DLL4 항체(0.0001 내지 100nM, 차단 완충액 중에서 10-배 일련 희석)와 25℃에서 1시간 동안 항온처리하고, 이어서, 다시 3회 세척하였다. 포획된 DLL4 Ab를 함유하는 플레이트를 비오틴-표지된 인간 DLL4 세포외 도메인(차단 완충액 중 10nM, 100 µL/웰)과 25℃에서 1시간 동안 항온처리하고, 3회 세척하고, HRP와 접합된 스트렙타비딘(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD, 차단 완충액 중에서 1:10,000으로 희석됨, 100 µL/웰)과 25℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 최종 세척 후, 상기 플레이트를 100 µL/웰의 ELISA 기질(1-Step Ultra TMB-ELISA, Pierce #340280, Rockford, IL)과 항온처리하였다. 25℃에서 2분 후 100 µL/웰의 2N H₂SO₄를 이용하여 반응을 종결시키고, 450nm에서 흡광도를 판독하였다. DLL4 포획 ELISA 데이터는 표 14에 나타낸다.

[0723] 실시예 1.1.1.G: 포획 ELISA - ErbB3 또는 EGFR

[0724] 96웰 ELISA 플레이트를 33nM 농도의 염소 항-사람 IgG Fc(Jackson Immunoresearch, PA)로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 상기 플레이트를 0.05% 트윈 20을 함유하는 PBS로 3회 세척하고, 200 µL/웰의 1% BSA/PBS로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 각각의 웰에 5nM DVD-Ig 또는 항체 50 µL를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 플레이트를 세척하고, 이어서 50 µL/웰의 비오틴닐화 ErbB3 또는 비오틴닐화 EGFR과 다양한 농도로 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 플레이트를 다시 세척하고, 이어서 50 µL/웰의 스트렙타비딘-접합된 HRP(KPL #474-3000, Protein Research Products, MD)와 항온처리하고, 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 웰을 3회 세척하고, 웰당 100 µL의 ULTRA-TMB ELISA(Pierce, Rockford, IL)을 첨가하였다. 색 변화 후 반응을 1N HCL로 종료시키고 450nm에서의 흡광도를 측정하였다.

[0725] 표 14에는 VEGF, RON, EGFR, IGFR, IGF-1,2, HER-2, DLL4, 및 ErbB3에 있어서의 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 nM로의 EC50으로 나타낸 친화성이 포함된다.

표 14

모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 VEGF, RON, EGFR, ErbB3, IGF1, IGF-1,2, DLL4 및 HER-2 항원 포획 ELISA

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인	C-말단 가변 도메인	포획 ELISA에서의 N-말단 Ag 결합 (EC50, nM)	포획 ELISA에서의 C-말단 Ag 결합 (EC50, nM)
AB004	HER-2		0.4	
AB010	IGF1,2		4.8, 10	
DVD029	HER-2	IGF1,2		229, 206
DVD030	IGF1,2	HER-2	1.8, 5.5	10.7
AB033	EGFR		0.3	
AB011	IGF1R		0.3	
DVD021	EGFR	IGF1R	0.3	135
DVD022	IGF1R	EGFR	0.3	0.7
AB005	RON		1.6	
DVD024	RON	EGFR	1.96	
DVD023	EGFR	RON		>100
AB004	HER-2		0.2	
AB011	IGF1R		0.3	
DVD031	HER-2	IGF1R	0.3	171
DVD032	IGF1R	HER-2	0.2	11
AB005	RON		0.7	
AB012	HGF			
DVD033	RON	HGF	2.5	

[0726]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인	C-말단 가변 도메인	포획 ELISA에서의 N-말단 Ag 결합 (EC50, nM)	포획 ELISA에서의 C-말단 Ag 결합 (EC50, nM)
DVD034	HGF	RON		
AB014	VEGF		0.24	
DVD035	VEGF	EGFR	0.24	
AB014	VEGF		0.24	
DVD038	HER-2	VEGF		2.00
AB014	VEGF		0.9	
AB010	IGF1,2		4.8, 18.1	
DVD041	VEGF	IGF1,2	0.7	381, 7335
DVD042	IGF1,2	VEGF	2.5, 17.6	42.3
AB015	DLL-4		0.03	
AB014	VEGF		0.24	
DVD044	DLL4	VEGF	0.06	4.20
DVD043	VEGF	DLL4	0.20	0.50
AB014	VEGF		0.24	
AB012	HGF			
DVD045	VEGF	HGF	0.29	>100
AB005	RON		1.3	
AB014	VEGF		0.24	
DVD048	RON	VEGF	2.7	3.60
DVD047	VEGF	RON	0.36	>100
AB014	VEGF		0.24	
DVD049	VEGF	NRP1	4.80	
DVD050	NRP1	VEGF		2.30
AB014	VEGF		0.53	
DVD260	PIGF	VEGF		1.70
AB062	ErbB3		0.26	
DVD299	ErbB3	EGFR	0.25	>10.0
AB063	ErbB3		0.67	
AB033	EGFR			
DVD305	ErbB3	EGFR	0.92	>10.0
DVD306	EGFR	ErbB3	0.48	>10.0
DVD385	ErbB3	EGFR	0.36	1.1
DVD409	ErbB3	EGFR	0.54	2.5
DVD410	EGFR	ErbB3	>10	0.77
DVD413	ErbB3	EGFR	0.59	0.71

[0727]

[0728] 가용성 항원에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체에 필적하였다. 모든 N-말단 가변 도메인 및 DVD022, DVD038, DVD043, DVD048, DVD50 및 DVD260의 C-말단 가변 도메인은 모 항체에 대해서와 유사한 고 친화성으로 결합하였다.

표 15

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체의 DLL4 항원 포획 ELISA

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig DLL4 포획 ELISA EC50 (nM)	참조 항체 ID	참조 항체 DLL4 포획 ELISA EC50 (nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.16	AB015	0.15
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.21	AB015	0.18
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.17	AB015	0.18
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.14	AB015	0.15
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.16	AB015	0.14
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	5.45	AB015	0.14
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	0.17	AB015	0.15

[0729]

[0730] DLL4 항원에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체에 필적하였다. 모든 N-말단 가변 도메인 및 DVD470, DVD476, DVD482, DVD474 및 DVD486의 C-말단 가변 도메인은 모 항체에 대해서와 유사한 고 친화성으로 결합하였다.

표 16

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체의 VEGF 항원 포획 ELISA

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig VEGF 포획 ELISA EC50 (nM)	참조 항체 ID	Ref.Ab. VEGF 포획 ELISA EC50 (nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.27	AB014	0.21
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.22	AB014	0.21
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.22	AB014	0.21
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	1.65	AB071	0.38
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.53	AB071	0.38
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	2.5	AB071	0.38
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	0.56	AB070	0.35

[0731]

[0732] VEGF 항원에 대한 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되었고, 모 항체에 필적하였다. 모든 N-말단 가변 도메인 및 DVD470, DVD476, DVD482, DVD474 및 DVD486의 C-말단 가변 도메인은 모 항체에 대해서와 유사한 고 친화성으로 결합하였다.

[0733] 실시예 1.1.1.H: 모 ErbB3 항체, EGFR 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 시험관내 리간드 비의존적 ErbB3 및 EGFR 인산화의 억제

[0734] 96웰 플레이트에 웰당 40,000세포로 A431 세포를 성장시키고, 37℃, 5% CO₂에서 18 내지 24시간 동안 항온처리 하였다. 항온처리 후, 상기 세포를 1X D-PBS로 2회 세척하고, 무혈청 배지에서 밤새 고갈시켰다. 다음 날, 세포를 60mM의 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig를 함유하는 50 μl의 무혈청 배지와 37℃에서 4시간 동안 항온처리 하였다. 항체 항온처리 후, 이어서 세포를 빙냉 D-PBS로 2회 세척하고, 10 μl의 HALT[®]

포스파타제 억제제 카테일(Thermo Scientific, Rockford, IL), 1정의 Complete[®]

EDTA-비포함 프로테아제 억제제 정제(1정/10ml, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany), 및 PMSF를 함유하는 110 μl의 세포 추출 완충액(Biosource International, Carlsbad, CA) 중에서 수거하였다. 세포 용해물을 빙상에서 간헐적으로 교반하면서 30분 동안 항온처리하고, 원심분리(10분, 14,000RPM, 4℃)에 의해 예비-제거하고, ELISA 분석을 위해 처리하였다. 인-ErbB3은 인간 인-ErbB3 검출 키트(R&D Systems #DYC1769, Minneapolis, MN)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 검출하였다. 인-EGFR은 인간 인-EGFR 듀오셋 키트(R&D Systems #DYC1095, Minneapolis, MN)을 이용하여 제조사의 지침에 따라 검출하였다.

[0735] [표 16a]

ErbB3 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 A431 세포에서의 ErbB3 및 EGFR의 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD- Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	ErbB3 인산화의 억제 (60nM Ab/DVD에서의 억제 %)	EGFR 인산화의 억제 (60nM Ab/DVD에서의 억제 %)
AB062	ErbB3		72%	0%
AB033	EGFR		28%	54%
DVD385	ErbB3	EGFR	77%	61%
DVD409	ErbB3	EGFR	82%	63%
DVD413	ErbB3	EGFR	83%	62%
DVD299	ErbB3	EGFR	77%	55%
AB008	CD22		0%	4%

[0736]

[0737] 실시예 1.1.1.I: ErbB3 또는 EGFR 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig의 시험관내 성장 억제 효과

[0738] 96웰 플레이트 중의 A431 세포에 D-PBS-BSA(0.1% BSA를 포함하는 둘베코 포스페이트 완충 염수) 중에 희석된 ErbB3, EGFR 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig을 180uL 중의 최종 농도 2.4 및 21.6nM로 첨가하였다. 상기 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기에서 3일 동안 37℃에서 항온처리하였다. 세포 생존/증식을 제조업자의 지침에 따라 ATPlite 키트(Perkin Elmer, Waltham, MA)를 이용하여 ATP 수준을 평가함으로써 간접적으로 측정하였다. 항체 처리하지 않은 웰을 0% 억제의 대조군으로 사용하고, 한편 세포가 없는 웰을 100% 억제를 나타내는 것으로 고려하였다.

[0739] [표 16b]

ErbB3 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 A431 증식 억제

모 항체 또는 DVD- Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	A431 증식의 억제 (2.4nM Ab/DVD에서의 억제 %)	A431 증식의 억제 (21.6nM Ab/DVD에서의 억제 %)
AB062	ErbB3		14%	27%
AB033	EGFR		14%	49%
DVD385	ErbB3	EGFR	57%	78%
DVD409	ErbB3	EGFR	65%	78%
DVD413	ErbB3	EGFR	52%	76%
DVD299	ErbB3	EGFR	52%	70%
AB008	CD22		ND	6%

[0740]

[0741] 실시예 1.1.1.J: 바이아코어 기술을 사용한 친화성 측정

표 17

BIACORE 분석에 사용된 시약

분석	항원	공급업체 명칭	공급업체	카탈로그 #
DLL4	DLL4	DLL ECD His 태그	R&D	1506-D4-050
EGFR	EGFR	EGFR ECD	R&D	1095-ER
HER-2	HER-2/FC	ErbB2/FC 키메라-His 태그	R&D	1129-ER-050
HGF	HGF	HGF	R&D	294-HG-025
IGF1	IGF1	IGF-I	R&D	291-G1-050
IGF2	IGF2	IGF-2	R&D	292-G2-050
IGF1R	IGF1R	IGF1R ECD	R&D	391-GR-050
NRP1	NRP1	뉴로필린-1 Npn-1-His 태그	R&D	3870-N1-025
PIGF	PIGF	태반 GF	R&D	264-PG-050
RON	RON	MSP 수용체 ECD-His 태그	R&D	1947-MS-050
VEGF	VEGF	VEGF	R&D	293-VE-010
ErbB3	ErbB3	ErbB3/FC 키메라-His 태그	R&D	348-RB

ECD = 세포외의 도메인

/FC = 항원/IgG FC 도메인 융합 단백질

[0742]

[0743]

바이아코어 방법:

[0744]

바이아코어 분석(Biacore, Inc, Piscataway, NJ)으로 결합속도 및 해리속도 상수의 역학적 측정으로 항체 또는 DVD-Ig의 친화성을 측정한다. 표적 항원(예를 들어, 정제된 재조합 표적 항원)에 대한 항체 또는 DVD-Ig의 결합은 25°C에서 Biacore®

1000 또는 3000 장치(Biacore®

AB, Uppsala, Sweden)(작동 HBS-EP (10 mM HEPES [pH 7.4], 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.005% 계면활성제 P20을 사용함)으로 표면 플라스몬 공명 기반 측정으로 측정한다. 모든 화학물질은 Biacore®

AB (Uppsala, Sweden)로 부터 구입하거나 텍스트에 기재된 바와 같은 다른 공급원으로부터 구입한다. 예를 들어, 10mM 나트륨 아세테이트(pH 4.5)에 희석된 대략 5000 RU의 염소 항-마우스 IgG, (Fc γ), 단편 특이적 폴리클로날 항체(Pierce Biotechnology Inc, Rockford, IL)는 25μg/ml에서 제조업자의 지침 및 과정에 따라 표준 아민 커플링 키트를 사용하는 CM5 연구 등급 바이오센서 칩 전반에 걸쳐 직접 고정화시킨다. 바이오센서 표면에 미반응된 잔기는 에탄올아민으로 차단시킨다. 플로우셀 2 및 4에서 변형된 카복시메틸 텍스트란 표면은 반응 표면으로서 사용한다. 플로우 셀 1 및 3에서 염소 항-마우스 IgG 없이 변형되지 않은 카복시메틸 텍스트란은 표준 표면으로서 사용한다. 역학적 분석을 위해, 1:1 랑그뮈르 결합 모델로부터 유래된 속도 방정식은 Biaevaluation 4.0.1 소프트웨어를 사용한 모든 8개 주사(범용 적용 분석)의 연합 및 해리 단계에 동시에 적용한다. 정제된 항체 또는 DVD-Ig는 염소 항-마우스 IgG 특이적 반응 표면에 걸친 포획을 위해 HEPES 완충 식염수에 희석시킨다. 리간드(25μg/ml)로서 포획된 항체 또는 DVD-Ig는 5μl/분의 유속에서 반응 매트릭스상에 주사한다. 결합 및 해리 속도 상수, k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) 및 k_{off} (s^{-1})는 25μl/분의 연속적인 유속하에 측정한다. 속도 상수는 10 내지 200nM 범위의 상이한 항원 농도에서 역학적 결합 측정을 수행함에 의해 유도된다. 항체 또는 DVD-Ig와 표적 항원간의 반응의 평형 결합 상수(M)는 이어서 하기 식에 의해 역학적 속도 상수로부터 계산한다: $K_D = k_{off}/k_{on}$. 결합은 시간의 함수로서 기록하고 역학적 속도 상수를 계산한다. 본 분석에서, $10^6 M^{-1}s^{-1}$ 로 신속한 결합 속도 및 $10^{-6} s^{-1}$ 로 느린 해리 속도가 측정될 수 있다.

표 18

모 항체 및 DVD 작제물의 BIACORE 분석

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
AB011	IGF1R		7.32E+04	6.21E-05	8.48E-10
DVD021	EGFR		1.22E+06	1.80E-03	1.47E-9
DVD021		IGF1R			
DVD022	IGF1R		1.06E+05	8.25E-05	7.78E-10
DVD022		EGFR	8.03E+04	2.26E-04	2.81E-9
AB004	HER-2		3.22E+05	1.28E-05	3.97E-11
AB011	IGF1R		7.32E+04	6.21E-05	8.48E-10
DVD031	HER-2		3.30E+05	7.02E-06	2.12E-11
DVD031		IGF1R			
DVD032	IGF1R		5.10E+04	4.23E-05	8.29E-10
DVD032		HER-2	1.84E+04	9.31E-06	5.05E-10
AB004	HER-2		3.22E+05	1.28E-05	3.97E-11
AB010	IGF1		3.17E+06	1.23E-03	3.88E-10
AB010	IGF2		6.47E+06	2.74E-06	4.23E-13
DVD029	HER-2		2.42E+05	9.64E-06	3.98E-11
DVD029		IGF1	6.65E+04	4.23E-04	6.36E-9
DVD029		IGF2	1.04E+05	3.15E-05	3.02E-10
DVD030	IGF1		3.96E+06	1.16E-03	2.92E-10
DVD030	IGF2		8.46E+06	1.98E-05	2.34E-12
DVD030		HER-2	1.54E+05	7.36E-04	4.77E-9
AB033	EGFR		7.93E+04	1.39E-03	1.75E-8
AB004	HER-2		3.22E+05	1.28E-05	3.97E-11
DVD015	EGFR		1.79E+06	1.96E-03	1.09E-9
DVD015		HER-2			
DVD016	HER-2		2.44E+05	4.36E-06	1.78E-11
DVD016		EGFR	2.36E+04	4.53E-04	1.92E-8
AB014	VEGF		1.47E+05	3.03E-05	2.07E-10
AB010	IGF1				
AB010	IGF2		3.35E+06	<1.00E-06	<2.99E-13
DVD041	VEGF		5.26E+05	2.39E-06	4.55E-12
DVD041		IGF1			
DVD041		IGF2	8.09E+04	<1.00E-06	<1.24E-11
DVD042	IGF1				
DVD042	IGF2		5.20E+06	5.18E-06	9.98E-13
DVD042		VEGF	3.45E+04	1.46E-05	4.21E-10
AB005	RON		3.66E+04	7.39E-04	2.02E-8
AB033	EGFR		7.93E+04	1.39E-03	1.75E-8
DVD024	RON		4.56E+04	8.52E-04	1.86E-8
DVD024		EGFR			
DVD023	EGFR		2.08E+06	2.22E-03	1.06E-9
DVD023		RON			
AB005	RON		3.66E+04	7.39E-04	2.02E-8
AB012	HGF		>1.00E+7	2.84E-04	<2.84E-11
DVD033	RON		1.56E+05	1.18E-03	7.60E-09
DVD033		HGF	2.97E+05	9.20E-05	3.10E-10

[0745]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
DVD034	HGF		3.05E+06	6.55E-05	2.15E-11
DVD034		RON			
AB005		RON	3.66E+04	7.39E-04	2.01E-8
AB014		VEGF	3.06E+05	3.99E-06	1.30E-11
DVD048	RON				
DVD048		VEGF	3.85E+04	4.50E-05	1.17E-9
DVD047	VEGF		3.46E+05	2.79E-05	8.06E-11
DVD047		RON			
AB015		DLL-4	4.00E+05	1.66E-04	4.14E-10
AB014		VEGF	1.47E+05	3.03E-05	2.07E-10
DVD044	DLL4		5.90E+05	2.05E-04	3.47E-10
DVD044		VEGF	3.67E+04	1.13E-05	3.08E-10
DVD043	VEGF		4.94E+05	8.26E-06	1.67E-11
DVD043		DLL4	9.37E+04	2.17E-04	2.32E-09
AB015		DLL-4			
AB047		PIGF	3.80E+06	1.08E-04	2.84E-11
DVD257	DLL4		8.35E+05	1.96E-04	2.34E-10
DVD257		PIGF	3.02E+05	1.11E-04	3.67E-10
DVD258	PIGF		>1.00E+07	2.54E-03	<2.54E-10
DVD258		DLL4			
AB014		VEGF	1.47E+05	3.03E-05	2.07E-10
AB033		EGFR	8.85E+05	1.23E-03	1.39E-09
DVD035	VEGF		2.25E+05	1.73E-05	8.23E-11
DVD035		EGFR			
DVD036	EGFR		1.21E+06	1.57E-03	1.30E-09
DVD036		VEGF	4.80E+04	3.19E-04	6.65E-09
AB014		VEGF	3.07E+05	3.39E-05	1.06E-11
AB004		HER-2	3.02E+05	1.03E-05	3.40E-11
DVD037	VEGF		4.45E+05	<1.00E-06	<2.25E-12
DVD037		HER-2	7.61E+03	2.83E-06	3.72E-10
DVD038	HER-2		1.95E+05	4.81E-06	2.47E-11
DVD038		VEGF	3.67E+04	<1.00E-06	<2.27E-11
AB014		VEGF	1.47E+05	3.03E-05	2.07E-10
AB012		HGF	>1.00E+7	2.84E-04	<2.84E-11
DVD045	VEGF		2.01E+05	3.05E-06	1.52E-11
DVD045		HGF	1.84E+05	1.66E-04	9.01E-10
DVD046	HGF		>1.00E+7	2.36E-04	<2.36E-11
DVD046		VEGF			
AB014		VEGF	3.06E+05	3.99E-06	1.30E-11
AB016		NRP1	1.47E+05	3.90E-04	2.67E-9
DVD049	VEGF				
DVD049		NRP1	1.42E+05	1.81E-04	1.28E-9
DVD050	NRP1		1.82E+05	2.61E-04	1.440E-9
DVD050		VEGF	1.82E+05	2.61E-04	1.440E-9
AB014		VEGF	3.07E+05	3.39E-05	1.06E-10
AB047		PIGF	3.80E+06	1.08E-04	2.85E-11
DVD259	VEGF		5.02E+05	2.06E-05	4.12E-11

[0746]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
DVD259		PIGF	2.99E+05	9.87E-05	3.30E-10
DVD260	PIGF		4.27E+06	5.14E-05	1.20E-11
DVD260		VEGF	4.99E+04	2.05E-05	4.11E-10
AB033		EGFR	8.85E+05	1.23E-03	1.39E-09
AB012		HGF	>1.00E+7	2.84E-04	<2.84E-11
DVD025	EGFR		7.31E+05	1.44E-03	1.98E-09
DVD025		HGF	3.05E+05	2.28E-04	7.46E-10
DVD026	HGF		4.19E+06	6.67E-05	1.59E-11
DVD026		EGFR			
AB062		ErbB3	8.66E+04	1.17E-04	1.360E-9
AB033		EGFR	7.93E+04	1.39E-03	1.75E-8
DVD299	ErbB3		1.95E+05	1.60E-04	8.20E-10
DVD299		EGFR	3.26E+04	4.48E-04	1.37E-8
DVD300	EGFR		1.52E+06	1.69E-03	1.11E-9
DVD300		ErbB3			
AB063		ErbB3	1.17E+06	1.75E-04	1.50 E-10
AB033		EGFR	7.93E+04	1.39E-03	1.75 E-8
DVD305	ErbB3		2.27E+06	1.37E-04	6.03E-11
DVD305		EGFR	3.99E+04	3.17E-04	7.940 E-9
DVD306	EGFR		1.82E+06	1.86E-03	1.020 E-9
DVD306		ErbB3			

[0747]

[0748]

바이아코어 기술에 의해 특성 분석된 모든 DVD-Ig 작제물의 결합은 유지되고 모 항체의 결합에 필적할 수 있었다. 모든 N-말단 가변 도메인 및 DVD-Ig 작제물 DVD022, DVD016, DVD042, DVD044, DVD043, DVD038, DVD049, DVD260, DVD299 및 DVD305의 C 말단 가변 도메인은 모 항체와 유사한 고 친화성으로 결합하였다.

표 19

모 항체 및 DVD 작제물의 BIACORE 분석

참조 항체 또는 DVD- Ig ID	N-말단 VD	C-말단 VD	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
AB004	HER-2 (도메인 IV)		1.09E+05	2.01E-04	1.84E-09
AB080	HER-2 (도메인 II)		7.03E+04	4.21E-04	5.99E-09
DVD687	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	1.03E+05	7.80E-05	7.57E-10
DVD688	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	4.85E+04	2.66E-04	5.48E-09
DVD689	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	N/A	N/A	N/A
DVD690	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	N/A	N/A	N/A
DVD691	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	1.18E+05	6.10E-05	5.17E-10
DVD692	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	4.66E+04	1.35E-04	2.90E-09
DVD693	HER-2 (도메인 IV)	HER-2 (도메인 II)	1.26E+05	1.86E-05	1.48E-10
DVD694	HER-2 (도메인 II)	HER-2 (도메인 IV)	7.89E+04	1.46E-04	1.85E-09

[0749]

[0750]

바이아코어 기술에 의해 특성 분석된 6 DVD-Ig 작제물의 결합은 모 항체의 결합에 필적할 수 있거나 또는 그 보다 우수하였다. DVD-Ig 작제물의 N-말단 가변 도메인에서의 모든 HER-2 도메인 IV는 모 항체의 결합보다 10 내지 40배 높은 친화성으로 결합하고, DVD-Ig 작제물의 C-말단 가변 도메인에서의 모든 HER-2 도메인 IV는 모 항체의 결합에 필적하는 친화성을 나타내었다.

표 20

VEGF/DLL4 DVD 작제물에서의 VEGF 도메인의 BIACORE 분석

DVD-Ig ID	VEGF 서열 ID	DLL4 서열 ID	C-말단 VD	N-말단 VD	HC 링커	LC 링커	DLL4 ka	DLL4 kd	DLL4 KD
DVD044	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	6.69E+05	1.45E-04	2.16E-10
DVD469	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	1.41E+05	7.27E-05	5.15E-10
DVD475	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	4.52E+05	1.95E-04	4.31E-10
DVD481	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	1.87E+05	2.41E-04	1.29E-09
DVD441	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.25E+05	5.71E-04	4.59E-09
DVD447	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	9.92E+04	5.13E-04	5.17E-09
DVD453	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.19E+05	5.97E-04	5.03E-09
DVD459	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	1.22E+05	5.44E-04	4.48E-09
DVD511	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	1.21E+06	1.73E-03	1.43E-09
DVD517	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	1.19E+06	1.76E-03	1.48E-09
DVD523	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	1.08E+06	2.09E-03	1.93E-09
DVD529	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	8.40E+05	1.51E-03	1.80E-09
DVD487	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	2.84E+05	8.19E-05	2.88E-10
DVD493	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	2.92E+05	4.00E-05	1.37E-10
DVD499	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.71E+05	8.01E-05	2.95E-10
DVD505	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	2.62E+05	4.02E-05	1.53E-10
DVD043	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	3.34E+04	2.81E-04	8.40E-09
DVD470	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	6.84E+04	7.02E-05	1.03E-09
DVD476	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	5.63E+04	1.67E-04	2.96E-09
DVD482	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	1.11E+05	2.32E-04	2.08E-09
DVD442	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	1.33E+05	2.18E-04	1.65E-09
DVD448	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	1.92E+04	1.93E-04	1.01E-08
DVD454	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	3.25E+03	2.37E-04	7.29E-08

[0751]

DVD460	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	1.54E+04	2.60E-04	1.69E-08
DVD512	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	2.58E+05	7.57E-04	2.94E-09
DVD518	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	1.22E+05	4.54E-04	3.72E-09
DVD524	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	9.28E+04	8.77E-04	9.45E-09
DVD530	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	4.07E+05	2.19E-03	5.38E-09
DVD488	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	1.59E+05	6.62E-05	4.18E-10
DVD494	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	1.32E+05	1.83E-04	1.39E-09
DVD500	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	1.05E+05	5.72E-05	5.48E-10
DVD506	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	7.07E+04	1.04E-04	1.47E-09
DVD467	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	5.85E+05	1.77E-04	3.02E-10
DVD473	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	2.26E+05	1.61E-04	7.16E-10
DVD479	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	3.95E+05	1.74E-04	4.41E-10
DVD485	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	1.48E+05	1.71E-04	1.16E-09
DVD445	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.29E+05	6.46E-04	5.01E-09
DVD451	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	7.17E+04	1.00E-03	1.40E-08
DVD457	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.20E+05	5.78E-04	4.82E-09
DVD463	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	1.23E+05	4.72E-04	3.82E-09
DVD515	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	1.06E+06	1.60E-03	1.51E-09
DVD521	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	9.47E+05	1.68E-03	1.77E-09
DVD527	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	5.74E+05	1.09E-03	1.90E-09
DVD533	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	5.98E+05	1.33E-03	2.22E-09
DVD491	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	2.67E+05	6.35E-05	2.37E-10
DVD497	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	2.68E+05	7.12E-05	2.66E-10
DVD503	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.46E+05	4.72E-05	1.92E-10
DVD509	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	2.30E+05	3.52E-05	1.53E-10
DVD468	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	5.82E+04	2.19E-04	3.76E-09

[0752]

DVD474	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	6.31E+04	6.55E-05	1.04E-09
DVD480	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	5.30E+04	1.79E-04	3.38E-09
DVD486	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	6.27E+04	1.33E-04	2.13E-09
DVD446	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	2.91E+04	1.69E-04	5.81E-09
DVD452	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	2.37E+04	2.20E-04	9.30E-09
DVD458	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.61E+04	2.61E-04	1.62E-08
DVD464	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	3.28E+04	1.82E-04	5.53E-09
DVD516	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	1.17E+05	5.83E-04	4.99E-09
DVD522	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	1.15E+05	1.21E-03	1.05E-08
DVD528	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	3.16E+05	1.52E-03	4.81E-09
DVD534	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	3.46E+05	2.00E-03	5.78E-09
DVD492	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	7.82E+04	8.35E-05	1.07E-09
DVD498	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	6.46E+04	9.36E-05	1.45E-09
DVD504	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	5.81E+04	7.32E-05	1.26E-09
DVD510	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	5.69E+04	8.84E-05	1.55E-09
DVD465	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	7.97E+05	1.64E-04	2.05E-10
DVD471	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	3.76E+05	2.52E-04	6.72E-10
DVD477	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	5.40E+05	1.65E-04	3.06E-10
DVD483	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	4.16E+05	1.39E-04	3.34E-10
DVD443	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.45E+05	5.96E-04	4.11E-09
DVD449	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	1.21E+05	5.84E-04	4.81E-09
DVD455	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.29E+05	6.04E-04	4.70E-09
DVD461	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	1.15E+05	5.38E-04	4.69E-09
DVD513	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	2.71E+05	6.77E-04	2.50E-09
DVD519	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	1.67E+05	4.72E-04	2.83E-09
DVD525	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	4.75E+05	1.22E-03	2.57E-09

[0753]

DVD531	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	2.48E+05	8.58E-04	3.47E-09
DVD489	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	2.96E+05	8.38E-05	2.83E-10
DVD495	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	3.01E+05	7.91E-05	2.63E-10
DVD501	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.70E+05	8.14E-05	3.02E-10
DVD507	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	2.70E+05	7.16E-05	2.65E-10
DVD466	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	1.11E+05	1.39E-04	1.25E-09
DVD472	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	9.80E+04	8.64E-05	8.81E-10
DVD478	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	7.52E+04	1.67E-04	2.22E-09
DVD484	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	9.97E+04	2.95E-04	2.96E-09
DVD444	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	1.43E+05	3.40E-04	2.37E-09
DVD450	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	3.38E+04	2.51E-04	7.41E-09
DVD456	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.04E+05	1.74E-04	1.66E-09
DVD462	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	8.39E+04	2.50E-04	2.98E-09
DVD514	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	1.24E+05	4.32E-04	3.48E-09
DVD520	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	1.24E+05	4.08E-04	3.30E-09
DVD526	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	1.13E+05	6.29E-04	5.55E-09
DVD532	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	1.18E+05	8.10E-04	6.85E-09
DVD490	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	1.46E+05	7.70E-05	5.28E-10
DVD496	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	1.20E+05	1.72E-04	1.44E-09
DVD502	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	9.21E+04	7.43E-05	8.07E-10
DVD508	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	9.84E+04	1.67E-04	1.70E-09

[0754]

	(서열 1)	(서열 2)							
DVD512	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	9.39E+05	1.43E-04	1.53E-10
DVD518	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	2.88E+08	1.25E-01	4.34E-10
DVD524	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	1.67E+06	1.88E-04	1.13E-10
DVD530	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	1.26E+06	1.71E-04	1.36E-10
DVD488	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	6.99E+05	3.74E-04	5.36E-10
DVD494	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	3.11E+07	1.76E-02	5.66E-10
DVD500	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	4.92E+05	2.48E-04	5.04E-10
DVD506	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	6.06E+05	1.71E-04	2.81E-10
DVD467	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	1.77E+05	2.36E-04	1.33E-09
DVD473	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	2.09E+05	2.65E-04	1.27E-09
DVD479	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	2.99E+05	2.57E-04	8.60E-10
DVD485	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	1.22E+05	4.54E-05	3.72E-10
DVD445	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	6.64E+09	1.80E+00	2.72E-10
DVD451	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	9.22E+04	1.06E-06	1.15E-11
DVD457	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.77E+05	5.43E-05	3.07E-10
DVD463	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	6.21E+05	4.79E-04	7.71E-10
DVD515	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	4.05E+05	5.85E-04	1.45E-09
DVD521	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	6.66E+05	5.88E-04	8.82E-10
DVD527	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	5.29E+05	4.46E-04	8.42E-10
DVD533	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	6.08E+05	5.01E-04	8.25E-10
DVD491	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	3.40E+05	2.45E-04	7.20E-10
DVD497	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	1.25E+05	8.37E-05	6.68E-10
DVD503	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.26E+05	1.05E-04	4.66E-10
DVD509	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	1.28E+05	7.83E-06	6.13E-11
DVD468	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	1.18E+05	1.74E-07	1.48E-12
DVD474	VEGF	DLL4	DLL4	VEGF	L	L	1.36E+05	1.96E-07	1.44E-12

[0755]

	(서열 2)	(서열 1)							
	VEGF	DLL4							
DVD480	(서열 2)	(서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	1.62E+05	4.91E-05	3.02E-10
	VEGF	DLL4							
DVD486	(서열 2)	(서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	1.54E+05	5.72E-05	3.71E-10
	VEGF	DLL4							
DVD446	(서열 2)	(서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	1.22E+05	3.62E-08	2.97E-13
	VEGF	DLL4							
DVD452	(서열 2)	(서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	1.04E+05	1.61E-08	1.55E-13
	VEGF	DLL4							
DVD458	(서열 2)	(서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.21E+05	3.39E-08	2.81E-13
	VEGF	DLL4							
DVD464	(서열 2)	(서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	9.37E+04	7.22E-08	7.70E-13
	VEGF	DLL4							
DVD516	(서열 2)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	3.58E+05	2.80E-04	7.81E-10
	VEGF	DLL4							
DVD522	(서열 2)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	4.89E+05	2.20E-04	4.50E-10
	VEGF	DLL4							
DVD528	(서열 2)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	3.88E+05	1.60E-04	4.13E-10
	VEGF	DLL4							
DVD534	(서열 2)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	3.74E+05	1.68E-04	4.49E-10
	VEGF	DLL4							
DVD492	(서열 2)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	1.52E+05	7.60E-06	4.99E-11
	VEGF	DLL4							
DVD498	(서열 2)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	1.62E+05	2.85E-05	1.76E-10
	VEGF	DLL4							
DVD504	(서열 2)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	1.62E+05	1.52E-07	9.41E-13
	VEGF	DLL4							
DVD510	(서열 2)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	1.64E+05	1.20E-05	7.33E-11
	VEGF	DLL4							
DVD465	(서열 3)	(서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	3.48E+05	4.14E-04	1.19E-09
	VEGF	DLL4							
DVD471	(서열 3)	(서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	2.53E+05	2.32E-04	9.17E-10
	VEGF	DLL4							
DVD477	(서열 3)	(서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	2.49E+05	2.54E-04	1.02E-09
	VEGF	DLL4							
DVD483	(서열 3)	(서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	9.05E+05	8.72E-04	9.63E-10
	VEGF	DLL4							
DVD443	(서열 3)	(서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.57E+05	2.67E-04	1.71E-09
	VEGF	DLL4							
DVD449	(서열 3)	(서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	2.30E+05	2.08E-04	9.03E-10
	VEGF	DLL4							
DVD455	(서열 3)	(서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.77E+05	8.15E-05	4.60E-10
	VEGF	DLL4							
DVD461	(서열 3)	(서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	2.69E+05	2.02E-04	7.50E-10
	VEGF	DLL4							
DVD513	(서열 3)	(서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	4.00E+05	4.97E-04	1.24E-09
	VEGF	DLL4							
DVD519	(서열 3)	(서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	2.35E+07	5.22E-03	2.23E-10
	VEGF	DLL4							
DVD525	(서열 3)	(서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	1.08E+06	4.83E-04	4.47E-10
DVD531	VEGF	DLL4	VEGF	DLL4	S	L	7.56E+05	4.42E-04	5.84E-10

[0756]

	(서열 3)	(서열 3)							
DVD489	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	2.07E+05	3.65E-04	1.76E-09
DVD495	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	3.16E+05	2.04E-04	6.45E-10
DVD501	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.13E+05	1.75E-04	8.21E-10
DVD507	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	2.38E+05	2.01E-04	8.47E-10
DVD466	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	5.53E+05	3.93E-04	7.10E-10
DVD472	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	1.20E+06	2.40E-04	2.01E-10
DVD478	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	5.52E+05	1.95E-04	3.54E-10
DVD484	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	1.61E+07	4.10E-03	2.55E-10
DVD444	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	2.35E+07	3.80E-03	1.62E-10
DVD450	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	1.69E+07	4.31E-03	2.55E-10
DVD456	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.60E+07	4.48E-03	2.81E-10
DVD462	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	9.93E+05	8.58E-04	8.64E-10
DVD514	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	5.41E+05	5.49E-04	1.01E-09
DVD520	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	1.18E+06	9.61E-04	8.17E-10
DVD526	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	1.19E+06	8.01E-04	6.75E-10
DVD532	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	4.47E+07	1.23E-02	2.76E-10
DVD490	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	8.94E+05	1.69E-04	1.89E-10
DVD496	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	2.12E+07	6.58E-03	3.11E-10
DVD502	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	8.71E+05	2.31E-04	2.65E-10
DVD508	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	1.31E+06	2.13E-04	1.62E-10

[0757]

[0758]

바이아코어 기술에 의해 특성 분석된 DLL4에 대한 VEGF/DLL4 DVD-Ig 작제물의 결합은 모 항체의 결합에 필적할 수 있었다. 모든 N- 또는 C-말단 가변 도메인이 모 항체의 결합에 필적하는 친화성으로 DLL4에 결합하였다.

표 21

DVD-Ig ID	VEGF 서열 ID	DLL4 서열 ID	C-말단 VD	N-말단 VD	HC 링커	LC 링커	VEGF ka	VEGF kd	VEGF KD
DVD044	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	3.67E+05	2.41E-04	6.57E-10
DVD469	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	3.31E+07	1.51E-02	4.55E-10
DVD475	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	2.86E+05	2.40E-04	8.38E-10
DVD481	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	4.76E+05	5.73E-04	1.20E-09
DVD441	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.33E+05	7.43E-05	5.58E-10
DVD447	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	2.99E+05	4.76E-05	1.59E-10
DVD453	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.58E+05	2.62E-07	1.66E-12
DVD459	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	3.60E+05	5.66E-07	1.57E-12
DVD511	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	3.66E+05	3.70E-04	1.01E-09
DVD517	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	5.33E+05	3.03E-04	5.69E-10
DVD523	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	5.73E+05	1.75E-04	3.05E-10
DVD529	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	5.61E+05	1.86E-04	3.32E-10
DVD487	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	3.15E+05	1.04E-04	3.30E-10
DVD493	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	7.54E+05	2.09E-05	2.77E-11
DVD499	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	3.40E+05	3.95E-05	1.16E-10
DVD505	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	7.00E+05	6.05E-08	8.64E-14
DVD043	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	1.68E+06	1.25E-04	7.46E-11
DVD470	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	1.20E+06	2.40E-04	2.01E-10
DVD476	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	1.69E+06	4.74E-05	2.81E-11
DVD482	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	6.87E+05	1.38E-04	2.00E-10
DVD442	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	1.93E+06	1.70E-04	8.80E-11
DVD448	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	5.04E+05	1.36E-04	2.71E-10
DVD454	VEGF (서열 1)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.59E+06	1.26E-04	7.90E-11
DVD460	VEGF	DLL4	DLL4	VEGF	S	L	1.32E+06	2.28E-04	1.74E-10

[0759]

	(서열 1)	(서열 2)							
DVD512	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	9.39E+05	1.43E-04	1.53E-10
DVD518	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	2.88E+08	1.25E-01	4.34E-10
DVD524	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	1.67E+06	1.88E-04	1.13E-10
DVD530	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	1.26E+06	1.71E-04	1.36E-10
DVD488	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	6.99E+05	3.74E-04	5.36E-10
DVD494	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	3.11E+07	1.76E-02	5.66E-10
DVD500	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	4.92E+05	2.48E-04	5.04E-10
DVD506	VEGF	DLL4							
	(서열 1)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	6.06E+05	1.71E-04	2.81E-10
DVD467	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	1.77E+05	2.36E-04	1.33E-09
DVD473	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	2.09E+05	2.65E-04	1.27E-09
DVD479	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	2.99E+05	2.57E-04	8.60E-10
DVD485	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	1.22E+05	4.54E-05	3.72E-10
DVD445	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	6.64E+09	1.80E+00	2.72E-10
DVD451	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	9.22E+04	1.06E-06	1.15E-11
DVD457	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.77E+05	5.43E-05	3.07E-10
DVD463	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	6.21E+05	4.79E-04	7.71E-10
DVD515	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	4.05E+05	5.85E-04	1.45E-09
DVD521	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	6.66E+05	5.88E-04	8.82E-10
DVD527	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	5.29E+05	4.46E-04	8.42E-10
DVD533	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 3)	VEGF	DLL4	S	L	6.08E+05	5.01E-04	8.25E-10
DVD491	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	3.40E+05	2.45E-04	7.20E-10
DVD497	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	1.25E+05	8.37E-05	6.68E-10
DVD503	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.26E+05	1.05E-04	4.66E-10
DVD509	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	1.28E+05	7.83E-06	6.13E-11
DVD468	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	1.18E+05	1.74E-07	1.48E-12
DVD474	VEGF	DLL4							
	(서열 2)	(서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	1.36E+05	1.96E-07	1.44E-12

[0760]

	(서열 2)	(서열 1)							
DVD480	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	1.62E+05	4.91E-05	3.02E-10
DVD486	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	1.54E+05	5.72E-05	3.71E-10
DVD446	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	1.22E+05	3.62E-08	2.97E-13
DVD452	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	1.04E+05	1.61E-08	1.55E-13
DVD458	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.21E+05	3.39E-08	2.81E-13
DVD464	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	9.37E+04	7.22E-08	7.70E-13
DVD516	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	3.58E+05	2.80E-04	7.81E-10
DVD522	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	4.89E+05	2.20E-04	4.50E-10
DVD528	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	3.88E+05	1.60E-04	4.13E-10
DVD534	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	3.74E+05	1.68E-04	4.49E-10
DVD492	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	1.52E+05	7.60E-06	4.99E-11
DVD498	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	1.62E+05	2.85E-05	1.76E-10
DVD504	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	1.62E+05	1.52E-07	9.41E-13
DVD510	VEGF (서열 2)	DLL4 (서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	1.64E+05	1.20E-05	7.33E-11
DVD465	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	S	3.48E+05	4.14E-04	1.19E-09
DVD471	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	L	2.53E+05	2.32E-04	9.17E-10
DVD477	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	L	S	2.49E+05	2.54E-04	1.02E-09
DVD483	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 1)	VEGF	DLL4	S	L	9.05E+05	8.72E-04	9.63E-10
DVD443	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	S	1.57E+05	2.67E-04	1.71E-09
DVD449	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	L	2.30E+05	2.08E-04	9.03E-10
DVD455	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	L	S	1.77E+05	8.15E-05	4.60E-10
DVD461	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 2)	VEGF	DLL4	S	L	2.69E+05	2.02E-04	7.50E-10
DVD513	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	S	S	4.00E+05	4.97E-04	1.24E-09
DVD519	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	L	2.35E+07	5.22E-03	2.23E-10
DVD525	VEGF (서열 3)	DLL4 (서열 3)	VEGF	DLL4	L	S	1.08E+06	4.83E-04	4.47E-10
DVD531	VEGF	DLL4	VEGF	DLL4	S	L	7.56E+05	4.42E-04	5.84E-10

[0761]

	(서열 3)	(서열 3)							
DVD489	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	VEGF	DLL4	S	S	2.07E+05	3.65E-04	1.76E-09
DVD495	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	VEGF	DLL4	L	L	3.16E+05	2.04E-04	6.45E-10
DVD501	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	VEGF	DLL4	L	S	2.13E+05	1.75E-04	8.21E-10
DVD507	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	VEGF	DLL4	S	L	2.38E+05	2.01E-04	8.47E-10
DVD466	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 1)	DLL4	VEGF	S	S	5.53E+05	3.93E-04	7.10E-10
DVD472	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 1)	DLL4	VEGF	L	L	1.20E+06	2.40E-04	2.01E-10
DVD478	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 1)	DLL4	VEGF	L	S	5.52E+05	1.95E-04	3.54E-10
DVD484	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 1)	DLL4	VEGF	S	L	1.61E+07	4.10E-03	2.55E-10
DVD444	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 2)	DLL4	VEGF	S	S	2.35E+07	3.80E-03	1.62E-10
DVD450	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 2)	DLL4	VEGF	L	L	1.69E+07	4.31E-03	2.55E-10
DVD456	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 2)	DLL4	VEGF	L	S	1.60E+07	4.48E-03	2.81E-10
DVD462	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 2)	DLL4	VEGF	S	L	9.93E+05	8.58E-04	8.64E-10
DVD514	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	S	5.41E+05	5.49E-04	1.01E-09
DVD520	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	L	1.18E+06	9.61E-04	8.17E-10
DVD526	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 3)	DLL4	VEGF	L	S	1.19E+06	8.01E-04	6.75E-10
DVD532	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 3)	DLL4	VEGF	S	L	4.47E+07	1.23E-02	2.76E-10
DVD490	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	S	8.94E+05	1.69E-04	1.89E-10
DVD496	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	L	2.12E+07	6.58E-03	3.11E-10
DVD502	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	DLL4	VEGF	L	S	8.71E+05	2.31E-04	2.65E-10
DVD508	VEGF	DLL4							
	(서열 3)	(서열 4)	DLL4	VEGF	S	L	1.31E+06	2.13E-04	1.62E-10

[0762]

[0763]

바이아코어 기술에 의해 특성 분석된 VEGF에 대한 VEGF/DLL4 DVD-Ig 작제물의 결합은 모 항체의 결합에 필적할 수 있었다. 모든 N- 또는 C-말단 가변 도메인이 모 항체의 결합에 필적하는 친화성으로 VEGF에 결합하였다.

[0764]

실시예 1.1.2: 모 항체 및 DVD-Ig의 기능적 활성을 결정하기 위해 사용되는 분석

[0765]

실시예 1.1.2.A: 사이토킨 생분석

[0766]

항-사이토킨 또는 항-성장 인자 모 항체 또는 항-사이토킨 또는 항-성장 인자 서열을 함유하는 DVD-Ig가 표적 사이토킨 또는 성장 인자 생화성을 억제하거나 중화시키는 능력은 항체 또는 DVD-Ig의 억제 능력을 결정함에 의해 분석한다. 예를들어, IL-4 매개된 IgE 생성을 억제하는 항-IL-4 항체의 능력을 사용할 수 있다. 예를들어, 사람 순수 B 세포는 피콜-플라크 밀도 원심분리에 이어서 사람 sIgD FITC 표지된 염소 F(ab)2 항체에 대해 특이적인 MACS 비드(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)에 이어서 항-FITC MACS 비드를 사용한 자기적 분리에 의해 각각 말초 혈액, 연막으로 부터 분리한다. 자기적으로 분류된 순수 B 세포는 XV15에서 ml당 3×10^5 세포로 조정하고 5% CO₂의 존재하에 37°C에서 배양 10일동안에 PBS 채워진 웰에 의해 둘러싸여진 플레이트의 중앙에 6 x 6 배열로 96웰 플레이트 웰당 100 μ l로 분주하였다. 각각의 하나의 플레이트는 시험될 항체당 제조하고 각각 비유도된 및 유도된 대조군, 및 7 μ g/ml에서 시작하여 항체 적정의 4회 반복체 및 50 μ l 4회 농축된 예비 희석에 첨가된 29ng/ml 최종 농도로 하향된 3배 희석으로의 작동의 각각의 3개의 웰로 이루어진다. IgE 생산을 유도하기 위해, 20ng/ml에서 rhIL-4 및 50 μ l 중의 0.5ug/ml 최종 농도에서 항-CD40 모노클로날 항체 (Novartis, Basel, Switzerland) 각각을 각각의 웰에 첨가하고 IgE 농도는 표준 샌드위치 ELISA 방법에 의한 배양 시기의 말기에 측정한다.

[0767] **실시예 1.1.2.B: 사이토킨 방출 분석**

[0768] 사이토킨 방출을 유발하는 모 항체 또는 DVD-Ig의 능력을 분석한다. 말초 혈액을 혈관구멍에 의해 해파린 처리된 혈관 튜브내로 3명의 건강한 공여자로부터 인출한다. 전혈을 RPMI-1640 배지로 1:5로 희석하고 웰당 0.5ml에서 24웰 조직 배양 플레이트에 첨가한다. 항-사이토킨 항체(예를들어, 항-IL-4)를 RPMI-1640상으로 희석하고 200, 100, 50, 10, 및 1 μ g/mL의 최종 농도가 되도록 0.5mL/웰로 플레이트에 첨가한다. 배양 플레이트내 전혈의 최종 희석은 1:10이다. LPS 및 PHA를 사이토킨 방출을 위한 양성 대조군으로서 별도의 웰에 2 μ g/mL 및 5 μ g/mL의 최종 농도로 가한다. 폴리클로날 사람 IgG를 네가티브 대조군 항체로서 사용한다. 당해 실험을 2회 수행한다. 플레이트를 5% CO₂에서 37°C에서 배양한다. 24시간 후 웰의 내용물을 시험관으로 옮기고 1200rpm에서 5분동안 회전시킨다. 무세포 상등액을 수거하고 사이토킨 분석을 위해 동결시킨다. 플레이트상 및 튜브내에 잔류하는 세포를 0.5 mL의 용해 용액으로 용해시키고 -20°C에 놓고 해동시킨다. 0.5 mL의 배지를 첨가하고(용량이 무세포 상등액 샘플과 동일한 수준이 되도록 하면서) 세포 제제를 수거하고 사이토킨 분석을 위해 동결시킨다. 세포 부재 상등액 및 세포 용해물을 ELISA에 의해 사이토킨 수준, 예를 들어, IL-8, IL-6, IL-1 β , IL-1RA, 또는 TNF- α 수준에 대해 분석한다.

[0769] **실시예 1.1.2.C: 사이토킨 교차-반응성 연구**

[0770] 목적하는 사이토킨에 대해 지시된 항-사이토킨 모 항체 또는 DVD-Ig가 기타 사이토킨과 교차 반응하는 능력을 분석한다. 모 항체 또는 DVD-Ig를 바이아코어 바이오센서 매트릭스상에 고정화시킨다. 항-사람 Fc mAb를 유리 아민 그룹을 통해 100mM N-하이드록시숙신이미드(NHS) 및 400mM N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)와 함께 매트릭스 상에 제1 활성화 카복실 그룹에 의해 텍스트란 매트릭스로 공유 결합시킨다. 나트륨 아세테이트(pH 4.5)에서 희석된 25 μ g/ml의 농도에서 각각의 항체 또는 DVD-Ig 제제 각각의 대략 50 μ L를 활성화된 바이오센서를 거쳐 주사하고 단백질상의 유리 아민을 활성화된 카복실 그룹으로 직접 결합시킨다. 전형적으로, 5000 공명 유니트(RU' s)를 고정화시킨다. 미반응된 매트릭스 EDC-에스테르를 1M 에탄올 아민의 주사에 의해 불활성화시킨다. 1초 유속 세포를 표준 아민 커플링 키트를 사용하여 사람 IgG1/K를 고정화 시킴에 의해 표준 물질로서 제조한다. SPR 측정은 CM 바이오센서 칩을 사용하여 수행한다. 바이오센서 표면상에 분석될 모든 항원은 0.01% P20을 함유하는 HBS-EP 작동 완충액중에 희석시킨다.

[0771] 사이토킨 특이성을 조사하기 위해, 목적하는 과량의 사이토킨(100nM, 예를들어, 가용성 재조합 사람)을 항-사이토킨 모 항체 또는 DVD-Ig 고정화된 바이오센서 표면(5분 접촉 시간)에 걸쳐 주사한다. 목적하는 사이토킨의 주사 전 및 이후 즉시, HBS-EP 완충액 단독을 각각의 유동 셀을 통해 유동시킨다. 사이토킨 주입 완료 후 대략 30 초에 상응하는 시점 및 기준선간의 총 차이는 최종 결합 값을 나타내도록 취한다.

[0772] 다시, 당해 반응은 공명 유니트로 측정한다. 바이오센서 매트릭스는 결합 반응이 관찰되는 다음 샘플의 주사 전에 10mM HCl을 사용하여 소행시키거나 작동 완충액을 매트릭스상에 주사하였다. 사람 사이토킨(예를 들어, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-27, TNF- α , TNF- β , 및 IFN- γ)은 또한 동시에 고정화된 마우스 IgG1/K 표준 표면상에 주사하여 임의의 비특이적 결합 배경을 기록한다. 표준 및 반응 표면을 제조합에 의해, 바이아코어는 굴절 지수 변화 및 주사 노이즈의 대부분을 제거하기 위해 반응 표면으로부터 참조 표면 데이터를 자동적으로 공제할 수 있다. 따라서, 항-사이토킨 항체 또는 DVD-Ig 결합 반응으로 인한 튜브 결합 반응을 확인할 수 있다.

[0773] 목적하는 사이토킨이 고정화된 항-사이토킨 항체를 거쳐 주사되는 경우, 상당한 결합이 관찰된다. 10mM HCl 소생은 완전히 모든 비-공유 결합된 단백질을 제거한다. 센서그램의 조사는 가용성 사이토킨에 결합하는 고정화된 항-사이토킨 항체 또는 DVD-Ig가 강함을 보여준다. 목적하는 사이토킨과 예상된 결과를 확인 한 후 재조합 사람 사이토킨을 잔류하는 패널을 각각의 항체 또는 DVD-Ig에 대해 별도로 시험한다. 각각의 주사 사이클에 대해 항-사이토킨 항체 또는 DVD-Ig 결합되거나 미결합된 사이토킨의 양을 기록한다. 3개의 독립적인 실험으로부터의 결과를 사용하여 각각의 항체 또는 DVD-Ig의 특이성 프로필을 결정한다. 목적하는 사이토킨에 대한 예상되는 결합을 갖고 임의의 다른 사이토킨에는 결합하지 하지 않는 항체 또는 DVD-Ig를 선별한다.

[0774] **실시예 1.1.2.D: 조직 교차 반응성**

[0775] 조직 교차 반응성 연구는 3단계로 수행하고 제1 단계는 32개 조직의 냉동절편을 포함하고, 제2 단계는 38개 이하의 조직을 포함하고 제3 단계는 하기에 기재된 바와 같은 관련없는 3명의 성인으로부터의 추가의 조직을 포함한다. 연구는 통상 2개의 용량 수준에서 수행된다.

- [0776] **단계 1:** 사람 조직(부검 또는 생검으로부터 수득된 하나의 사람 공여자 기원의 32개 조직(전형적으로, 부신, 위장관, 전립선, 방광, 심장, 골격근, 혈액 세포, 신장, 피부, 골수, 간, 척수, 유방, 폐, 비장, 소뇌, 림프절, 고환, 대뇌피질, 난소, 흉선, 결장, 췌장, 갑상선, 내피, 부갑상선, 수뇨관, 안구, 뇌하수체, 나팔관 및 태반))의 냉동절편(약 5 μm)을 대물 글래스상에 고정시키고 건조시킨다. 조직 절편의 퍼옥시다제 염색은 아비딘-비오틴 시스템을 사용하여 수행한다.
- [0777] **단계 2:** 부검 또는 생검에서 수득된 3명의 비관련 성인 기원의 38개 조직(부신, 혈액, 혈관, 골수, 소뇌, 대뇌, 자궁경관, 식도, 안구, 심장, 신장, 대장, 간, 폐, 림프절, 유방 유선, 난소, 난관, 췌장, 부갑상선, 말초 신경, 뇌하수체, 태반, 전립선, 침샘, 피부, 소장, 척수, 비장, 위, 횡문근, 고환, 흉선, 갑상선, 편도선, 수뇨관, 뇨 방광 및 자궁을 포함함) 기원의 사람 조직의 냉동절편(약 5 μm)을 대물 글래스상에 고정시키고 건조시킨다. 조직 절편의 퍼옥시다제 염색은 아비딘-비오틴 시스템을 사용하여 수행한다.
- [0778] **단계 3:** 부검 또는 생검에서 수득된 3명의 비관련 성숙한 원숭이 기원의 38개 조직(부신, 혈액, 혈관, 골수, 소뇌, 대뇌, 자궁경관, 식도, 안구, 심장, 신장, 대장, 간, 폐, 림프절, 유방 유선, 난소, 난관, 췌장, 부갑상선, 말초 신경, 뇌하수체, 태반, 전립선, 침샘, 피부, 소장, 척수, 비장, 위, 횡문근, 고환, 흉선, 갑상선, 편도선, 수뇨관, 뇨 방광 및 자궁을 포함함) 기원의 시노물구스 원숭이 조직의 냉동절편(약 5 μm)을 대물 글래스상에 고정시키고 건조시킨다. 조직 절편의 퍼옥시다제 염색은 아비딘-비오틴 시스템을 사용하여 수행한다.
- [0779] 항체 또는 DVD-Ig는 제2 비오틴화된 항-사람 IgG로 항온처리하고 면역 복합체가 되도록 한다. 항체 또는 DVD-Ig의 최종 농도 2 및 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 면역 복합체를 대물 글래스상의 조직 절편상으로 첨가함에 이어서 조직 절편을 아비딘-비오틴 퍼옥시다제 키트를 사용하여 30분동안 반응시킨다. 후속적으로, 퍼옥시다제 반응을 위한 기질인 DAB (3,3'-디아미노벤지딘)은 조직 염색을 위해 4분동안 적용한다. 항원-세포파로스 비드를 양성 대조군 조직 절편으로서 사용한다. 표적 항원 및 사람 혈청 차단 연구는 추가의 대조군으로서 작용한다. 항체 또는 DVD-Ig의 최종 농도 2 및 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서의 면역 복합체는 표적 항원(최종 농도 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 또는 사람 혈청(최종 농도 10%)과 미리 30분동안 항온처리함에 이어서 대물 글래스상의 조직 절편상으로 첨가함에 이어서 조직 절편을 30분동안 아비딘-비오틴-퍼옥시다제 키트와 반응시킨다. 후속적으로, 퍼옥시다제 반응을 위한 기질인 DAB (3,3'-디아미노벤지딘)을 조직 염색을 위해 4분동안 적용한다.
- [0780] 임의의 특이적 염색은 미지의 표적 항원의 공지된 발현시 예상치 않은 반응성 또는 예상된(예를 들어, 항원 발현과 일치) 것으로 판단된다. 특정 판단된 염색은 강도 및 횡수에 대해 스코어한다. 단계 2(사람 조직)와 단계 3(시노물구스 원숭이 조직) 사이의 조직 염색은 유사하거나 상이한 것으로 판단된다.
- [0781] **실시예 1.1.2.E: VEGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 HUVEC 증식/생존의 억제**
- [0782] 분석을 위해 플레이팅하기 전에 정상 사람 체대 혈관 내피 세포 또는 HUVEC (계대 2-6)을 EGM-2 SingleQuots (Lonza-Clonetics, Walkersville, MD, #CC-4176)이 보충된 EBM-2 (Lonza-Clonetics, Walkersville, MD)에 유지시켰다. HUVEC 세포를 성장 인자의 부재하에 0.1% FBS와 함께 (100 μl) EMB-2 중의 콜라겐 피복된 블랙 96-웰 플레이트상에 웰당 10,000 세포로 플레이팅하였다. 다음 날, 배지를 성장 인자 부재하의 0.1% FBS로 대체하였다. 다음 날 상기 배지를 100 μl 의 EMB-2(성장 인자 또는 혈청 부재)로 대체하고 VEGF 및 항체/DVD-Ig의 첨가 전에 4시간동안 항온처리하였다. 항-VEGF 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig (최종 농도 67 nM, 6.7 nM 및 0.67 nM)를 0.1% BSA와 함께 EMB-2중에 희석시키고 25°C에서 50 μl 중에 1시간동안 재조합 사람 VEGF₁₆₅ (50ng/ml)와 예비 항온처리하였다. 항체/DVD-Ig 및 VEGF 혼합물을 이어서 셀(50 μl)에 첨가하고, 당해 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기에서 72시간동안 37°C에서 항온처리하였다. 세포 생존/증식을 제조업자의 지침에 따라 ATPlite 키트 (Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 ATP 수준을 평가함에 의해 간접적으로 측정하였다. 표 22는 HUVEC 증식/생존의 억제를 나타내는 데이터를 제공한다.

표 22

VEGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 HUVEC 증식/생존의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	HUVEC 증식의 N-말단 VD 억제(67, 6.7 및 0.67nM Ab/DVD-Ig에서의 억제 %)	HUVEC 증식의 C-말단 VD 억제(67, 6.7 및 0.67nM Ab/DVD-Ig에서의 억제 %)
AB014	VEGF		67nM=98%, 6.7nM=91%, 0.67nM=12%	
DVD038	HER-2	VEGF		67nM=45%, 6.7nM=18%, 0.67nM=22%
AB014	VEGF		67nM=98%, 6.7nM=91%, 0.67nM=12%	
DVD044	DLL4	VEGF		67nM=99%, 6.7nM=19%, 0.67nM=6%
DVD043	VEGF	DLL4	67nM=89%, 6.7nM=51%, 0.67nM=22%	
AB014	VEGF		67nM=97%, 6.7nM=91%, 0.67nM=62%	
DVD048	RON	VEGF		67nM=91%, 6.7nM=88%, 0.67nM=62%
DVD047	VEGF	RON	67nM=65%, 6.7nM=31%, 0.67nM=5%	
AB014	VEGF		67nM=97%, 6.7nM=91%, 0.67nM=62%	
DVD049	VEGF	NRP1	67nM=108%, 6.7nM=86%, 0.67nM=43%	
DVD050	NRP1	VEGF		67nM=103%, 6.7nM=74%, 0.67nM=15%
AB014	VEGF		67nM=98%, 6.7nM=91%, 0.67nM=12%	
DVD260	PIGF	VEGF		67nM=51%, 6.7nM=7%, 0.67nM=16%

[0783]

[0784]

AB014 유래의 VD를 함유한 모든 DVD-Ig는 VEGF에 의해 야기된 HUVEC 세포 증식을 억제시키고, DVD044, DVD048, DVD040, DVD050은 67nM의 DVD-Ig 농도로 90% 이상 HUVEC 세포 증식을 억제시켰다.

표 23

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체에 의한 HUVEC 증식/생존의 억제

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig HUVEC 증식의 억제 (IC50, nM)	참조 항체 ID	참조 항체 HUVEC 증식의 억제 (IC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	0.45	AB014	0.19
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	0.24	AB014	0.19
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	0.32	AB014	0.19
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.42	AB071	2.5
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.88	AB071	2.5
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	59.5	AB071	2.5
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	6.8	AB070	7.0

[0785]

[0786]

AB014, AB071, 및 AB071 유래의 VD를 함유한 모든 DVD-Ig는 VEGF에 의해 야기된 HUVEC 세포 증식을

억제시켰다. DVD470, DVD476, DVD482, DVD474, 486, 485, 및 471은 모 mAb에 필적하는 IC50을 갖는 HUVEC 세포 증식을 억제시켰다.

[0787] 실시예 1.1.2.F: IGF1,2 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig의 시험관내 종양 세포 성장 억제 효과

[0788] 사람 종양 세포에, 20 μ L의 D-PBS-BSA(0.1% BSA 포함 둘베코 포스페이트 완충 염수) 중에 희석된 IGF1,2 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig을 200 μ L 중의 최종 농도 0.01 μ g/mL 내지 100 μ g/mL로 첨가하였다. 상기 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기에서 3일 동안 37℃에서 항온처리하였다. 각각의 웰의 생세포 수를 제조업자의 지침에 따라 MTS 시약(Promega, Madison, WI)을 이용하여 정량화하여 종양 성장 억제 %를 측정하였다. 항체 처리하지 않은 웰을 0% 억제의 대조군으로 사용하고, 한편 세포가 없는 웰을 100% 억제를 나타내는 것으로 고려하였다.

표 24

IGF1R 및 IGF1,2 모 항체 및 DVD-Ig 작제물을 이용한
H929, IGF1R 세포주 증식 억제 분석

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (H929, IGF1R 세포주)	C-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (H929, IGF1R 세포주)
AB033	EGFR		>67 (5% 최대)	
AB004	HER-2		>67 (10% 최대)	
DVD015	EGFR	HER-2	> 50 (20% 최대)	
DVD016	HER-2	EGFR		> 50 (15% 최대)
AB033	EGFR		> 67 (5% 최대)	
AB011	IGF1R		0.1 (65% 최대)	
DVD021	EGFR	IGF1R		> 50 (10% 최대)
DVD022	IGF1R	EGFR	0.05 (70% 최대)	
AB004	HER-2		> 67 (10% 최대)	
AB010	IGF1,2		1.6 (70% 최대)	
DVD029	HER-2	IGF1,2		6.8 (40% 최대)
DVD030	IGF1,2	HER-2	0.8 (70% 최대)	
AB004	HER-2		> 67 (10%)	
AB011	IGF1R		0.1 (65% 최대)	
DVD031	HER-2	IGF1R		> 50 (10% 최대)
DVD032	IGF1R	HER-2	0.1 (60% 최대)	

[0789]

[0790] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB033, AB004, AB011, 또는 AB010 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 A431 세포 증식 분석에서 억제를 보여주었다.

[0791] 실시예 1.1.2.G: EGFR 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig의 시험관내 성장 억제 효과

[0792] 사람 종양 세포에, 20 μ L의 D-PBS-BSA(0.1% BSA 포함 둘베코 포스페이트 완충 염수) 중에 희석된 EGFR 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig을 180 μ L 중의 최종 농도 0.01 μ g/mL 내지 100 μ g/mL로 첨가하였다. 상기 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기에서 3일 동안 37℃에서 항온처리하였다. 각각의 웰의 생세포 수를 제조업자의 지침에 따라 MTS 시약(Promega, Madison, WI)을 이용하여 정량화하여 종양 성장 억제 %를 측정하였다. 항체 처리하지 않은 웰을 0% 억제의 대조군으로 사용하고, 한편 세포가 없는 웰을 100% 억제를 나타내는 것으로 고려하였다.

표 25

EGFR 모 항체 및 DVD-Ig 작제물을 이용한 A431, EGFR 세포주 증식 억제 분석

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (A431, EGFR 세포주)	C-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (A431, EGFR 세포주)
AB033	EGFR		1.0 (65% 최대)	
AB004	HER-2		> 67 (10% 최대)	
DVD015	EGFR	HER-2	1.7 (65% max)	
DVD016	HER-2	EGFR		5.4 (80% 최대)
AB033	EGFR		1.0 (65% 최대)	
AB011	IGF1R		> 67 (5% 최대)	
DVD021	EGFR	IGF1R	1.5 (50% 최대)	
DVD022	IGF1R	EGFR		3.4 (65% 최대)
AB004	HER-2		> 67 (10% 최대)	
AB010	IGF1,2		> 67 (10% 최대)	
DVD029	HER-2	IGF1,2	> 50 (10% 최대)	
DVD030	IGF1,2	HER-2	> 50 (10% 최대)	
AB004	HER-2		> 67 (10% 최대)	
AB011	IGF1R		> 67 (5% 최대)	
DVD031	HER-2	IGF1R	> 50 (10% 최대)	
DVD032	IGF1R	HER-2	> 50 (10% 최대)	
AB014	VEGF		> 67 (0%)	
AB010	IGF1,2		>67 (10% 최대)	
DVD041	VEGF	IGF1,2	> 50 (0%)	

[0793]

[0794] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB033, AB004, AB011, AB010, AB014 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig은 A431 세포 증식의 억제 분석을 보여주었다.

표 26

EGFR, IGF1R 및 IGF1,2 모 항체 및 DVD-Ig 작제물을 이용한
GEO, EGFR/IGF1R 세포주 증식 억제 분석

모 항체 또는 DVD- Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (GEO, EGFR/IGF1R 세포주)	C-말단 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (GEO, EGFR/IGF1R 세포주)
AB033	EGFR		0.2 (60% 최대)	
AB004	HER-2		> 67 (15% 최대)	
DVD015	EGFR	HER-2	13 (60% 최대)	
DVD016	HER-2	EGFR		10 (40% 최대)
AB033	EGFR		0.2 (60% 최대)	
AB011	IGF1R		> 67 (15% 최대)	
DVD021	EGFR	IGF1R	0.32 (60% 최대)	0.32 (60% 최대)
DVD022	IGF1R	EGFR	3.0 (40% 최대)	3.0 (40% 최대)
AB004	HER-2		> 67 (15% 최대)	
AB010	IGF1,2		20% at 67 nM	
DVD029	HER-2	IGF1,2	> 50 (10% 최대)	> 50 (10% 최대)
DVD030	IGF1,2	HER-2	> 50 (10% 최대)	> 50 (10% 최대)
AB004	HER-2		> 67 (15% 최대)	
AB011	IGF1R		> 67 (15% 최대)	
DVD031	HER-2	IGF1R	> 50 (10% 최대)	> 50 (10% 최대)
DVD032	IGF1R	HER-2	> 50 (10% 최대)	> 50 (10% 최대)

[0795]

[0796]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB033, AB004, AB011, AB010, AB014 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 GEO 세포 증식의 억제 분석을 보여주었다.

[0797]

실시예 1.1.2.H: HER2 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물의 시험관내 종양 세포 성장 억제 효과

[0798]

HER2-발현 사람 종양 세포(BT474)에, 20 μ L의 D-PBS-BSA(0.1% BSA 포함 돌베코 포스페이트 완충 염수) 중에 희석된 HER2 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig를 최종 농도 0.01 μ g/mL 내지 100 μ g/mL(180 μ L)로 첨가하였다. 상기 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기에서 3일 동안 37°C에서 항온처리하였다. 각각의 웰의 생세포 수를 제조업자의 지침에 따라 MTS 시약(Promega, Madison, WI)을 이용하여 정량화하여 종양 성장 억제 %를 측정하였다. 항체 처리하지 않은 웰을 0% 억제의 대조군으로 사용하고, 한편 세포가 없는 웰을 100% 억제를 나타내는 것으로 고려하였다.

표 27

항-Her-2 모 항체 및 DVD-Ig 작제물을 이용한 BT474,
Erb2(Her-2) 세포주 증식 억제 분석

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (BT474, ErbB2 세포주)	C-말단 VD 증식 억제 세포 분석 IC50 nM (BT474, ErbB2 세포주)
AB004	HER-2		0.9	
DVD015	EGFR	HER-2		> 50
DVD016	HER-2	EGFR	1.7	
AB004	HER-2		0.9	
DVD029	HER-2	IGF1,2	2.7	
DVD030	IGF1,2	HER-2		> 50
AB004	HER-2		0.9	
DVD031	HER-2	IGF1R	2.2	
DVD032	IGF1R	HER-2		> 50

[0799]

[0800] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB004 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 BT474 세포 증식 분석에서 억제력을 보여주었다.

[0801] 실시예 1.1.2.I: DLL4 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 Eahy.926 세포의 Svegfr1(sflt1)의 재조합 DLL4-의존적 증가의 억제

[0802] 96웰 조직 배양 플레이트를 D-PBS(Gibco #14190, Grand Island, NY) 중의 5 µg/ml의 100 µL/웰 사람 DLL4 세포외 도메인으로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 상기 플레이트를 D-PBS로 1회 세척하고, 항체 또는 DVD-Ig 존재 또는 부재 하에 웰당 4000 EA.hy926 세포를 씨딩하였다. 4일 후, CyQUANT 세포 증식 분석 키트(Invitrogen, #C35007, Eugene, OR)를 이용하여 세포 증식을 측정하였다. sVEGFR1을 CyQUANT 분석에 의해 측정된 RFU에 대해 정규화하여 세포 증식의 차이를 계산하였다.

표 28

DLL4 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 Eahy.926 세포의 Svegfr1(sflt1)의 DLL4-의존적 증가의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 가용성 Flt1 분석 (nM Ab에서의 중화 %)	C-말단 VD 가용성 Flt1 분석 (nM Ab에서의 중화 %)
AB015	DLL-4		9.2nM에서 75.2%, 27.7nM에서 78.7%, 83.3nM에서 86.6%	
DVD044	DLL4	VEGF	9.2nM에서 39.8%, 27.7nM에서 76.2%, 83.3nM에서 79.9%	
DVD043	VEGF	DLL4		9.2nM에서 1.1%, 27.7nM에서 50.3%, 83.3nM에서 57.9%

[0803]

[0804] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB015 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 Eahy.926 세포 유래의 DLL4에 의해 유도된 sFLT 방출의 용량-의존적 억제력을 보여주었다.

표 29

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체에 의한 EA.hy926 세포의 sVEGFR1(sFlt1)의 DLL4(2µg/ml)-의존적 증가의 억제

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig ID	sFlt1의 DVD-Ig 억제 (IC50, nM)	참조 항체 ID	sFlt1의 참조 항체 억제 (IC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	1.02	AB015	0.34
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	1.68	AB015	0.34
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	1.11	AB015	0.34
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	0.93	AB015	0.34
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	0.70	AB015	0.34
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	6.67	AB015	0.34
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	1.92	AB015	0.34

[0805]

[0806] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB015 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 Eahy.926 세포 유래의 DLL4에 의한 sFLT1 방출의 용량-의존적 억제를 보여주었다.

[0807] **실시예 1.1.2.J: 생체내 모 항체 또는 DVD-Ig 항체의 살종양 효과**

[0808] 종양 세포상의 표적 항원에 결합하는 모 항체 또는 DVD-Ig 항체는 살종양 활성에 대해 분석될 수 있다. 간략하게, 모 항체 또는 DVD-Ig 항체는 D-PBS-BSA (0.1% BSA를 갖는 둘베코 포스페이트 완충 식염수)에 희석시키고 최종 농도 0.01 µg/mL 내지 100 µg/mL 200 µL로 사람 종양 세포에 첨가한다. 당해 플레이트를 3일동안 습한 5% CO₂ 대기에서 37°C에서 항온처리한다. 각각의 웰에서 생존 세포 수를 제조업자의 지침에 따라 MTS 시약을 사용하여 정량하고 종양 성장 억제%를 측정한다. 항체 처리되지 않은 세포를 0% 억제의 대조군으로서 사용하는 반면 세포가 없는 세포를 100% 억제를 보여주는 것으로 고려한다.

[0809] 아포토시스 평가를 위해, 카스파제-3 활성화는 하기의 프로토콜을 사용하여 측정하였다: 96웰 플레이트에서 항체 처리된 세포는 120 µl의 1 x 용해 완충액(1.67mM Hepes, pH 7.4, 7mM KCl, 0.83mM MgCl₂, 0.11mM EDTA, 0.11mM EGTA, 0.57% CHAPS, 1mM DTT, 1 x 프로테아제 억제제 콕테일 정제; EDTA-부재; Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ)중에서 실온에서 20분동안 진탕시키면서 용해시킨다. 세포 용해 후, 80 µl의 카스파제-3 반응 완충액(48mM Hepes, pH 7.5, 252mM 슈크로스, 0.1 % CHAPS, 4mM DTT, 및 20 µM Ac-DEVD-AMC 기질; Biomol Research Labs, Inc., Plymouth Meeting, PA)을 첨가하고 플레이트를 37°C에서 2시간동안 항온처리한다. 당해 플레이트를 하기의 셋팅을 사용하여 1420 VICTOR 다중 표지 계수기(Perkin Elmer Life Sciences, Downers Grove, IL)상에서 판독한다: 여기= 360/40, 방출= 460/40. 이소타입 항체 대조군 처리된 세포와 비교하여 항체 처리된 세포 기원의 형광 단위의 증가는 아포토시스를 지적한다.

[0810] **실시예 1.1.2.K: HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 U98-MG 종양 세포 증식의 억제**

[0811] U87-MG 사람 신경아교종 종양 세포를 5% 태아 소 혈청이 보충된 RPMI 배지의 96웰 디쉬에 100µl로 웰당 2,000의 세포로 플레이트링하고 37°C, 5% CO₂에서 밤새 항온처리하였다. 다음 날 세포를 연속 희석된 항체 또는 DVD-Ig (0.013 nM 내지 133 nM 용량 범위)로 처리하고, 5일동안 습한 5% CO₂ 대기에서 37°C에서 항온처리하였다. 세포 생존/증식은 제조업자의 지침에 따라 ATPlite 키트(Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 ATP 수준을 평가함으로써 간접적으로 측정하였다.

표 30

항-HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 U98-MG 종양 증식의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	U87MG 증식의 N-말단 VD 억제 (EC50)	U87MG 증식의 C-말단 VD 억제 (EC50)
AB012	HGF		12	
DVD025	EGFR	HGF		>200
AB012	HGF		12	
DVD033	RON	HGF		>200
DVD034	HGF	RON	136	
AB012	HGF		12	
DVD045	VEGF	HGF		>200
AB008	CD22		>200	

[0812]

[0813] C-말단 위치 또는 N-말단 위치에서 AB012 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 U87-MG 종양 세포 증식을 억제시켰다.

[0814] **실시예 1.1.2.L: RON 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 MSP1과 RON의 시험관내 상호작용의 억제**

[0815] 96웰 플레이트를 웰당 50 µL의 항-MSP α 쇠 항체(R&D Systems, #MAB352, Minneapolis, MN, 2 µg/ml)로 피복하고, 플레이트를 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 세척 완충액(0.05% 트윈 20 함유 PBS)으로 3회 세척하고, 이어서 100 µL/웰의 차단 완충액(2% BSA 함유 PBS)으로 25°C에서 1시간 동안 차단시켰다. 플레이트를 3회 세척하고, 50 µL/웰의 제조업자 사람 MSP1(R&D Systems #352-MS, Minneapolis, MN)의 10nM 용액과 25°C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 플레이트 배양 동안, 시험되는 일련의 10-배 희석(0nM 내지 1000nM 용량 범위)의

항체를 10nM 제조합 His-RON 부분 ECD(R&D Systems #1947-MS, Minneapolis, MN)와 25℃에서 1시간 동안 예비-항온처리하였다. 제조합 사람 MSP1과 항온처리된 플레이트를 3회 세척하고, 이어서 50 µL/웰의 항체/His-RON 복합체를 3중으로 첨가하였다. 25℃에서 1시간의 항온처리 후, 이어서 상기 플레이트를 세척하고 50 µL/웰의 TMB 기질(Pierce #34028, Rockford, IL)을 첨가하고, 25℃에서 5분 동안 항온처리하였다. 5분 후 50 µL/웰의 2N H₂SO₄를 이용하여 반응을 종결시켰다. 450nm(Spectra Max Plus 플레이트 판독기, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)에서 흡광도를 판독하였다. GraphPad Prism 4.03에서 EC50을 계산하였다.

[0816] 실시예 1.1.2.M: VEGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물은 VEGF₁₆₅와 VEGFR1의 상호작용을 차단한다

[0817] ELISA 플레이트(Nunc, MaxiSorp, Rochester, NY)를 제조합 VEGFR1 세포외 도메인-Fc 융합 단백질 (5 µg/ml, R&D systems, Minneapolis, MN)을 함유하는 100 µL의 PBS로 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 세척 완충액 (0.05% Tween 20을 함유하는 PBS)으로 3회 세척하고, 차단 완충액(1% BSA를 함유하는 PBS)으로 25℃에서 1시간동안 차단하였다. 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중에서 각각의 항체/DVD-Ig의 연속 희석액을 50 µL의 2nM 비오티닐화된 VEGF로 1시간동안 25℃에서 항온처리하였다. 항체/DVD-Ig-비오티닐화된 VEGF 혼합물(100 µL)을 이어서 VEGFR1-Fc 피복된 웰에 첨가하고 10분동안 25℃에서 항온처리하였다. 당해 웰을 3회 세척함에 이어서 100 µL의 스트렙타비딘-HRP (KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)로 25℃에서 1시간동안 항온처리하였다. 당해 웰을 3회 세척하고 100 µL의 ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL)를 웰 마다 첨가하였다. 발색 후 반응을 1N HCl을 사용하여 종료하고 450nm에서의 흡광도를 측정하였다. 그 결과는 하기 표 31에 제공된다.

표 31

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체에 대한 VEGF와 VEGFR1 사이의 리간드-수용체 상호작용의 억제

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig VEGF 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)	참조 항체 ID	참조 항체 VEGF 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	2.7	AB014	2.2
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	2.4	AB014	2.2
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	1.7	AB014	2.2
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	1.89	AB071	7.3
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	1.98	AB071	7.3
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	8.63	AB071	7.3
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	5.46	AB070	2.8

[0818]

[0819] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB014 및 AB071 및 AB071 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 그 수용체 (VEGFR1)에 대한 리간드(VEGF)의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 도메인은 모 항체와 마찬가지로 리간드-수용체 상호작용을 차단하였다.

[0820] 실시예 1.1.2.N: DLL4 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 Notch-1과 DLL4의 시험관내 상호작용의 억제

[0821] 96웰 Nunc-면역 플레이트(Nunc. #439454, Rochester, NY)를 16nM의 사람 Notch-1(R&D Systems #3647-TK, Minneapolis, MN, D-PBS 중 100 µL/웰)로 피복하고, 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 이어서, 상기 플레이트를 세척 완충액(PBS, 0.05% 트윈 20)으로 1회 세척하고, 200 µL/웰의 차단 완충액(D-PBS, 1% BSA, 1mM CaCl₂, 0.05% 트윈 20)으로 25℃에서 1시간 동안 차단시켰다. 차단 동안, 300 µL 비오티닐화된 사람 DLL4 세포외 도메인(14nM)을 항체 또는 DVD-Ig(3.4pM-66nM, 차단 완충액 중의 3-배 일련 희석)와 25℃에서 1시간 동안 혼합하였다. 차단 후, 분석 플레이트를 세척하고, DLL4 항체 또는 DVD-Ig 혼합물(100 µL/웰, 25℃에서 1시간)과 항온처리하였다. 플레이트를 다시 세척하고, HRP와 접합된 스트렙타비딘(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD, 차단

완충액 중에서 1:10,000으로 희석됨) 100 μ L/웰을 25℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 최종 세척 후, 플레이트를 100 μ L/웰의 기질(1-Step Ultra TMB-ELISA, Pierce #340280, Rockford, IL)을 이용하여 발현시키고, 25℃에서의 10 내지 20분의 항온처리 후, 100 μ L/웰의 2N H₂SO₄를 이용하여 반응을 종결시키고, 450nm에서 흡광도를 관독하였다. 그 결과는 하기 표 32에 제공된다.

표 32

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체에 대한 DLL4와 Notch1 사이의 리간드-수용체 상호작용의 억제

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig DLL4 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)	참조 항체 ID	참조 항체 DLL4 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	2.82	AB015	2.47
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	4.90	AB015	2.69
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	2.65	AB015	2.53
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	2.30	AB015	2.69
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	2.91	AB015	2.74
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴 253	VEGF (서열 2)	3.44	AB015	2.74
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	2.66	AB015	2.47

[0822]

[0823]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB015 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 그 수용체(Notch1)에 대한 리간드(DLL4)의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 도메인은 모 항체와 마찬가지로 리간드-수용체 상호작용을 차단시켰다.

표 33

7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체에 대한 FACS에 의한 293G-사사람 DLL4 세포와 Notch1 사이의 리간드-수용체 상호작용의 억제

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig VD	DVD-Ig DLL4 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)	참조 항체 ID	참조 항체 DLL4 리간드-수용체 결합 억제 (IC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 1)	38.3	AB015	2.3
DVD476	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	짧은	VEGF (서열 1)	15.1	AB015	2.3
DVD482	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 1)	16.3	AB015	2.3
DVD474	DLL4 (서열 1)	C-말단	긴	긴	VEGF (서열 2)	27.5	AB015	2.3
DVD486	DLL4 (서열 1)	C-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	10.2	AB015	2.3
DVD485	DLL4 (서열 1)	N-말단	짧은	긴	VEGF (서열 2)	6.3	AB015	2.3
DVD471	DLL4 (서열 1)	N-말단	긴	긴	VEGF (서열 3)	4.1	AB015	2.3

[0824]

[0825] 실시예 1.1.2.0: HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 c-Met를 이용한 HGF 상호작용의 억제

[0826] ELISA 플레이트(Nunc, MaxiSorp)를 제조함 사람 HGF(PBS 중 2 µg/ml의 HGF, R&D Systems)로 4℃에서 밤새 피복하였다. 각각의 항체/DVD-Ig의 일련의 희석액 및 2nM 가용성 c-Met Fc 용합액(R&D Systems)(50 µl)을 공동-항온처리하고, HGF 피복된 웰에 첨가하였다. 비오티닐화 항-c-Met(BAF358, R&D Systems) 및 100 µl의 스트렙트아비딘-HRP(KPL)로 c-Met 결합을 검출하였다. 상기 웰을 PBST(0.05% 트윈 20을 함유하는 PBS) 중에서 3회 세척하고, 웰 마다 100 µl의 ULTRA-TMB ELISA(Pierce)를 첨가하였다. 색 변화 후 반응을 1N HCL로 종료시키고 450nm에서의 흡광도를 측정하였다. 최대 신호(대조군 항체 또는 항체 미첨가)에 대한 억제 %를 계산함으로써 데이터를 평가하고, IC₅₀값을 계산하였다.

[0827] 하기 표에는 상술한 바와 같이 RON, VEGF, DLL4, 및 HGF에 대한 리간드-수용체 결합 경쟁 ELISA에서의 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 IC₅₀(nM)으로 나타낸 친화성 데이터가 포함된다.

표 34

RON, VEGF, DLL3, 및 HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 시험관내 리간드-수용체 상호작용의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 리간드-수용체 결합 경쟁 분석 (IC ₅₀ , nM)	C-말단 VD 리간드-수용체 결합 경쟁 분석 (IC ₅₀ , nM)
AB005	RON		8.1	
DVD024	RON	EGFR	9.6	
DVD023	EGFR	RON		
AB005	RON		0.32	
DVD033	RON	HGF	**0.0000097	
DVD034	HGF	RON		
AB014	VEGF		21.40	
DVD035	VEGF	EGFR	23.90	
AB014	VEGF		21.40	
DVD038	HER-2	VEGF		73.00
AB015	DLL-4		0.37	
AB014	VEGF		21.4	
DVD044	DLL4	VEGF	0.50	143
DVD043	VEGF	DLL4	24.1	13.10
AB005	RON		0.1	
AB014	VEGF		21.4	
DVD048	RON	VEGF	0.1127	114
DVD047	VEGF	RON	30.5	21.28
AB014	VEGF		21.40	
DVD050	NRP1	VEGF		79.00
AB015	DLL-4		0.4	
DVD257	DLL4	PIGF	0.38	
DVD258	PIGF	DLL4		17.47
AB014	VEGF		21.40	
DVD260	PIGF	VEGF		13.00
AB012	HGF		0.18	
DVD025	EGFR	HGF		>100
AB012	HGF		0.18	
DVD045	VEGF	HGF		>100
AB012	HGF		0.18	
DVD033	RON	HGF		8.7
DVD034	HGF	RON	0.34	

[0828]

[0829] N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB005, AB015, AB015, AB012 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 그들 각각의 수용체에 대한 리간드의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 도메인은 모 항체와 마찬가지로 리간드-수용체 상호작용을 차단시켰다.

표 35

모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 시험관내 리간드-수용체 상호작용의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 리간드- 수용체 결합 경쟁 분석 (IC50, nM)	C-말단 VD 리간드- 수용체 결합 경쟁 분석 (IC50, nM)
AB047	PIGF		3.07	
DVD573	PIGF	VEGF	2.59	
DVD574	VEGF	PIGF		23.68
AB047	PIGF		3.07	
DVD575	PIGF	VEGF	2.9	
DVD576	VEGF	PIGF		19.28
AB047	PIGF		3.07	
DVD577	PIGF	HER2	2.74	
DVD578	HER2	PIGF		21.36
AB047	PIGF		3.07	
DVD579	PIGF	VEGF	5.84	
AB047	PIGF		3.07	
DVD581	PIGF	VEGF	3.5	
DVD582	VEGF	PIGF		5.71
AB047	PIGF		3.07	
DVD583	PIGF	VEGF	3.25	
DVD584	VEGF	PIGF		3.71
AB047	PIGF		3.07	
DVD585	PIGF	HER2	3.4	
DVD586	HER2	PIGF		3.87
AB047	PIGF		3.07	
DVD587	PIGF	VEGF	3.65	
AB047	PIGF		3.07	
DVD589	PIGF	VEGF	2.87	
AB047	PIGF		3.07	
DVD591	PIGF	VEGF	3.23	
DVD592	VEGF	PIGF		3.93
AB047	PIGF		3.07	
DVD593	PIGF	HER2	2.76	
DVD594	HER2	PIGF		4.01
AB047	PIGF		3.07	
DVD595	PIGF	VEGF	3.65	
AB047	PIGF		3.07	
DVD597	PIGF	VEGF	2.94	
DVD598	VEGF	PIGF		4.64
AB047	PIGF		3.07	
DVD599	PIGF	VEGF	3.19	
DVD600	VEGF	PIGF		4.02
AB047	PIGF		3.07	
DVD601	PIGF	HER2	2.98	
DVD602	HER2	PIGF		3.75

[0830]

[0831]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB047 기원의 VD를 함유하는 모든 DVD-Ig는 그 수용체에 대한 리간드의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 도메인은 모 항체와 마찬가지로 리간드-수용체 상호작용을 차단시켰다.

[0832]

실시예 1.1.2.P: 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물에 의한 시험관내 IGF-유도된 인산화의 억제

[0833]

사람 암종 세포를 180 μ l 무혈청 배지(DMEM+ 0.1% BSA)에서 웰당 40,000 세포로 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 항온처리하였다. 코스타르 EIA 플레이트(Lowell, MA)를 웰당 100 μ l의 IGFR 포획 Ab(R&D Systems cat #MAB391, Minneapolis, MN, 4 μ g/ml 최종 농도)피복하고 진탕시키면서 실온에서 밤새 항온처리하였다. 다음 날, IGFR 항체-피복된 ELISA 플레이트를 세척하고(PBS 중의 PBST = 0.05% Tween 20으로 3회 세척, pH 7.2 - 7.4), 200 μ l의 차단 용액을 첨가하여(1% BSA, PBS 중 0.05% NaN₃, pH 7.2 - 7.4.) 락커상에서 실온에서 2시간동안 차단하였다. 사람 종양 세포를 항체 또는 DVD-Ig 및 IGF 리간드와 동시 항온처리하였다. D-PBS-BSA (0.1% BSA를 갖는 돌베코 포스페이트 완충 식염수)중에 희석된 IGF1,2 모노클로날 항체 DVD-Ig를 최종 농도 0.01 μ g/mL-100 μ g/mL로 사람 암종 세포에 첨가하였다. 성장 인자(IGF1 및 IGF2)를 1-100ng/mL (200 μ

L)의 농도로 세포에 동시에 첨가하고, 세포를 1시간동안 습한 5% CO₂ 대기에서 37℃에서 항온처리하였다. 세포를 웰당 120 μl의 냉각 세포 추출 완충액 (10 mM Tris, pH 7.4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 1 mM 나트륨오르토파스페이트, 1% Triton X-100, 10% 글리세롤, 0.1% SDS, 및 프로테아제 억제제 콕테일)중에서 용해시키고, 진탕시키면서 20분동안 4℃에서 항온처리하였다. 세포 용해물(100 μl)을 ELISA 플레이트에 첨가하고 약하게 진탕시키면서 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 다음 날, ELISA 플레이트를 세척하고 웰당 100 μl의 pTyr-HRP 검출 Ab를 첨가하고(p-IGF1R ELISA 키트, R&D System # DYC 1770, Minneapolis, MN), 플레이트를 암실에서 25℃에서 2시간동안 항온처리하였다. 플레이트를 발색시켜 제조업자의 지침에 따라 포스포-IGF1R을 측정하였다. 그 결과는 표 36 및 표 37에 나타낸다.

표 36

항-IGF1,2 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물을 이용한 IGF1에 의한 IGF1R 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD pIGF1R 세포 분석 (hIGF1 중화 IC50 nM)	C-말단 VD pIGF1R 세포 분석 (hIGF1 중화 IC50 nM)
AB010	IGF1,2		1.7	
DVD029	HER-2	IGF1,2		14.22 (40% 최대)
DVD030	IGF1,2	HER-2	1.9	
AB010	IGF1,2		1.7	
DVD041	VEGF	IGF1,2		16.8 (40% 최대)
DVD042	IGF1,2	VEGF	1.8	

[0834]

[0835]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB010 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 IGF1-유도된 IGF1R 수용체 인산화의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 위치에서의 AB010의 VD는 모 항체 AB010과 마찬가지로 수용체 인산화를 차단시켰다.

표 37

항-IGF1,2 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물을 이용한 IGF2에 의한 IGF1R 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD pIGF1R 세포 분석 (IGF2 유도됨 IC50 nM)	C-말단 VD pIGF1R 세포 분석 (IGF2 유도됨 IC50 nM)
AB010	IGF1,2		0.3	
DVD029	HER-2	IGF1,2	ND	1.9
DVD030	IGF1,2	HER-2	0.4	ND
AB010	IGF1,2		0.3	
DVD041	VEGF	IGF1,2	ND	1.5
DVD042	IGF1,2	VEGF	0.3	ND

[0836]

[0837]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB010 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 IGF2-유도된 IGF1R 수용체 인산화의 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 위치에서의 AB010의 VD는 모 항체 AB010과 마찬가지로 수용체 인산화를 차단시켰다.

[0838]

실시예 1.1.2.Q: HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 Akt의 HGF-매개된 인산화의 억제

[0839]

H1299 비-소세포 폐 종양 세포를 96-웰 플레이트에 20,000세포/웰(전체 용량: 100 μl)로 플레이팅하고, 37℃, 5% CO₂에서 18시간 동안 혈청 고갈시켰다. 항-HGF 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig(최종 농도 67nM, 6.7nM 및 0.67nM)을 0.1% BSA를 함유하는 둘베코 최소 요구 배지 중에서 희석시키고, 50 μl의 재조합 사람 HGF(50ng/ml)와 25℃에서 1시간 동안 예비-항온처리하였다. 이어서, 이들 항체/DVD-Ig 및 HGF 혼합물(50 μl)을 세포에 첨가하고, 상기 플레이트를 습한 37℃, 5% CO₂ 대기에서 약 15분 동안 항온처리하였다. 이어서, 각 웰에 동등한 용량의 7.6% 포르말데하이드를 첨가함으로써 상기 세포를 고정시키고, 상기 플레이트를 25℃에서 15분 동안 항온

처리하였다. 고정 후, 상기 세포를 0.1% Triton X-100을 함유하는 PBS 중에서 5회 세척하였다. 이어서, 상기 세포를 웰당 150 μ l의 LI-COR Odyssey 차단 완충액(Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE)으로 처리하고, 적당히 교반하면서 실온에서 90분 동안 항온처리하였다. 차단 완충액을 제거하고, 상기 세포를 차단 완충액 중에 희석된 1차 항체(1:300 희석 Phospho Ser473-Akt, Cell Signaling Technology #4060, Boston, MA)와 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 이어서, 상기 세포를 0.1% 트윈 20을 함유하는 PBS로 5회 세척하고, 이어서 2차 항체(0.2% 트윈 20을 포함하는 1XPBS 중의 항-토끼 IRDye™ 680CW LI-COR(Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE)의 1:400 희석)와 25℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 세포를 0.1% 트윈 20을 함유하는 PBS로 5회 세척하고, Odyssey Infrared Imaging System을 이용하여 영상화하였다.

표 38

HGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 Akt의 HGF-매개된 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD Akt 인산화의 억제 (67, 6.7 및 0.67nM Ab/DVD에서의 억제 %)	C-말단 VD Akt 인산화의 억제 (67, 6.7 및 0.67nM Ab/DVD에서의 억제 %)
AB012	HGF		67nM=106%, 6.7nM=110%, 0.67nM=79%	
DVD033	RON	HGF		67nM=95%, 6.7nM=91%, 0.67nM=24%
DVD034	HGF	RON	67nM=111%, 6.7nM=105%, 0.67nM=99%	
AB012	HGF		67nM=106%, 6.7nM=110%, 0.67nM=79%	
DVD045	VEGF	HGF		67nM=64%, 6.7nM=-2%, 0.67nM=-15%
AB008	CD22		67nM=8%, 6.7nM=-13%	

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB012 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 HGF-유도된 Akt 인산화의 우수한 억제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 위치에서의 AB012의 VD는 모 항체 AB012와 마찬가지로 Akt 인산화를 차단시켰다.

실시예 1.1.2.R: VEGF 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 VEGFR2(KDR) 인산화의 억제

사람 VEGFR2(KDR)을 발현하는 NIH3T3 세포를 10% FBS가 보충된 DMEM에서 96웰 플레이트의 웰당 20,000 세포 (100 μ l)로 플레이팅하였다. 다음 날, 세포를 DMEM으로 2회 세척하고 FBS 부재의 DMEM중에서 3시간동안 혈청 고갈시켰다. 0.1% BSA를 갖는 DMEM에 희석된 항-VEGF 모 항체 또는 DVD-Ig (67 nM, 6.7 nM 및 0.67 nM의 최종 농도)는 25℃에서 1시간동안 재조합 사람 VEGF₁₆₅(50ng/ml)로 예비 항온처리하였다. 이들 항체/DVD-Ig 및 VEGF 혼합물을 이어서 세포에 첨가하고 플레이트를 10분동안 습한 5% CO₂ 대기에서 37℃에서 항온처리하였다. 세포를 빙냉 PBS로 2회 세척하고 0.1% NP40이 보충된, 웰당 100 μ l의 세포 용해 완충액 (Cell Signaling, Boston, MA)을 첨가하여 용해시켰다. 동일한 샘플을 모으고 170 μ l를 항-VEGFR2 항체 (R&D systems, AF357, Minneapolis, MN)로 사전에 피복된 ELISA 플레이트의 웰에 첨가하고 2시간동안 약하게 진탕시키면서 25℃에서 항온처리하였다. 당해 웰을 세척 완충액(0.05% Tween 20을 함유하는 PBS)으로 5회 세척하고, 50 μ l의 1:2000 희석된 비오틀닐화된 항-인산화 항체(4G10; Millipore, Billerica, MA)로 25℃에서 1시간동안 항온처리하였다. 웰을 0.05% Tween 20을 함유하는 PBS로 5회 세척함에 이어서, 스트렙타비딘-HRP (KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)로 25℃에서 1시간동안 항온처리하였다. 웰을 스트렙타비딘-HRP (KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)로 3회 세척하였다. 당해 웰을 0.05% Tween 20을 함유하는 PBS로 3회 세척하고, 100 μ l의 ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL)을 웰 마다 첨가하였다. 발색 후 반응을 1N HCl로 종료시키고 450nm에서의 흡광도를 측정하였다. 그 결과는 표 39에 나타난다.

표 39

VEGF 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물에 의한 VEGFR2(KDR) 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 가변 도메인 (VD)	VD Pkdr의 N-말단 억제 (EC50)	VD Pkdr의 C-말단 억제 (EC50)
AB014	VEGF		0.45	
DVD044	DLL4	VEGF	0.54	10.40
DVD043	VEGF	DLL4		
AB014	VEGF		0.45	
DVD048	RON	VEGF	0.47	31.80
DVD047	VEGF	RON		

[0844]

[0845]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB014 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 VEGF-유도된 KDR 인산화의 우수한 억제제를 보여주었다. DVD-Ig의 N-말단 위치에서의 AB014의 VD는 모 항체 AB014와 마찬가지로 KDR 인산화를 차단시켰다.

[0846]

실시예 1.1.2.S: EGFR 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물에 의한 시험관내 EGF-유도된 EGFR 인산화의 억제

[0847]

D-PBS-BSA(0.1% BSA 포함 돌베코 포스페이트 완충 염수)에 희석된 EGFR 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig를 최종 농도 0.01 µg/mL 내지 100 µg/mL(180 µL)로 사람 암종 세포에 첨가하였다. 상기 플레이트를 습한 37°C, 5% CO₂ 대기에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 세포에 최종 농도 1 내지 100ng/mL(20 µL)의 성장 인자(EGF)를 5 내지 15분 동안 첨가하여 수용체(EGFR) 자가 인산화를 자극하였다. 항체 처리하지 않은 웰을 0% 억제제의 대조군으로 사용하고, 한편 성장 인자 자극이 없는 웰을 100% 억제를 나타내는 것으로 고려하였다. 세포 추출 완충액(10mM Tris, pH 7.4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM NaF, 1mM 나트륨 오르토바나테이트, 1% Triton X-100, 10% 글리세롤, 0.1% SDS, 및 프로테아제 억제제 cocktail)과의 항온처리에 의해 세포 용해물을 제조하였다. 제조업자의 지침에 따라 R&D Systems의 p-EGFR ELISA 키트(#DYC1095, Minneapolis, MN)를 이용하여 이들 세포 용해물 중의 Phospho-EGFR을 측정하였다. 그 결과는 표 40 및 표 41에 나타낸다.

표 40

항-EGFR 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 EGF-유도된 EGFR 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD pEGFR 세포 분석 (EGF 유도됨 IC50 nM)	C-말단 VD pEGFR 세포 분석 (EGF 유도됨 IC50 nM)
AB033	EGFR		7.3	
DVD015	EGFR	HER-2	7.9	
DVD016	HER-2	EGFR		>50 (10 % 최대)
AB033	EGFR		7.3	
DVD021	EGFR	IGF1R	7.7	
DVD022	IGF1R	EGFR		> 50 (20% 최대)

[0848]

[0849]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB033 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 EGF-유도된 EGFR 인산화의 우수한 억제제를 보여주었다. DVD-Ig(DVD015, DVD021)의 N-말단 위치에서의 AB033의 VD는 모 항체 AB033과 마찬가지로 EGFR 인산화를 차단시켰다.

표 41

항-EGFR 모 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 EGF-유도된 EGFR 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 세포 분석, EGF- 유도된 phEGFR 의 억제 (IC50, nM)	C-말단 세포 분석, EGF- 유도된 phEGFR 의 억제 (IC50, nM)
AB033	EGFR		0.35	
DVD024	RON	EGFR	ND	7.143
DVD023	EGFR	RON	0.54	ND

[0850]

[0851]

N-말단 또는 C-말단 위치에서 AB033 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 EGF-유도된 EGFR 인산화의 우수한 억제제를 보여주었다. DVD-Ig(DVD023)의 N-말단 위치에서의 AB033의 VD는 모 항체 AB033과 마찬가지로 EGFR 인산화를 차단시켰다.

[0852]

실시예 1.1.2.T: 모 RON 항체 및 DVD-Ig 작제물에 의한 시험관내 MSP1-유도된 ERK1/2 및 AKT 인산화의 억제

[0853]

10% FBS/최소 필수 배지에서 성장시킨 서브-융합된(Sub-confluent) DU145 결장 종양 세포를 트립신화하고, 6-웰 조직 배양 플레이트에 씨딩하고(최종 용적 0.25×10^6 세포/2ml), 37°C, 5% CO₂에서 18 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 상기 세포를 1X D-PBS로 2회 세척하고, 혈청-비포함 배지 중에서 밤새 고갈시켰다. 다음 날, 상기 세포를 1μM의 모노클로날 항체 또는 DVD-Ig를 함유하는 혈청-비포함 배지 900 μL와 37°C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 항체 항온처리 후, 이어서 상기 세포를 13nM MSP1로 처리하였다(37°C, 30분). 상기 세포를 빙냉 D-PBS로 2회 세척하고, 100 μl의 HALT[®]

포스포타제 억제제 카테일(Thermo Scientific, Rockford, IL), 1정의 Complete[®]

EDTA-비포함 프로테아제 억제제 정제(1정/10ml, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany), 및 PMSF를 함유하는 150 μl의 세포 추출 완충액(Biosource International, Carlsbad, CA) 중에서 수거하였다. 세포 용해물을 빙상에서 간헐적으로 교반하면서 30분 동안 항온처리하고, 원심분리(10분, 14,000RPM, 4°C)에 의해 예비-제거하고, 웨스턴 블롯 분석을 위해 처리하였다. 세포 용해물의 전체 15 μg을 1X MPOS 러닝 완충액(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 이용한 4 내지 12% NuPage Bis-Tris Gel 상에서의 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 단백질을 니트로셀룰로오스 멤브레인(Invitrogen, Carlsbad, CA) 상으로 이동시키고, TBS-T(1X TBS/0.1% 트윈 20) 중의 5% 무지방 우유 중에서 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 차단 후, 상기 멤브레인을 1:1000 희석의 토끼 폴리클로날 phospho-p44/42 MAPK(Thr²⁰²/Tyr²⁰⁴) 항체(Cell Signaling, Danvers, MA) 또는 토끼 모노클로날 phospho-AKT(Ser⁴⁷³) 항체(Cell Signaling, Danvers, MA)와 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 블롯을 3회 세척하고(1X TBS, 15분), 5% 무지방 우유/TBS-T 용액 중에서 1:5000 희석의 항-토끼 IgG, HRP-접합된 2차 염소 항체(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)와 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 블롯을 3회 세척하고(1X TBS-T, 15분), 퍼옥시다제 접합된 2차 항체를 SuperSignal West Dura Luminol/Enhancer Solution[®]

(Millipore, Temecula, CA)로의 5분 동안의 항온처리에 의해 활성화시키고, 화학 발광을 검출하고, Luminescent Image Analyzer LAS-3000(FUJIFilm, Tokyo, Japan)으로 정량하였다. MultiGauge Software(FUJIFilm, Tokyo, Japan)을 이용하여 밴드 밀도를 측정하고, 각 밴드에 대해 총 화학 발광 신호를 정량하였다. 총 ERK1/2 및 AKT 수준을 측정하기 위해, 멤브레인을 1X Reblot Plus Strong Solution[®]

(Thermo Scientific, Rockford, IL)을 이용하여 박리시키고, 1:1000 희석의 토끼 폴리클로날 p44/42 MAPK 항체(Cell Signaling, Danvers, MA) 또는 토끼 모노클로날 AKT 항체(Cell Signaling, Danvers, MA)로 재탐침하고, 포스포-항체에 대해 상술한 바와 같이 처리하였다. Ph-ERK 및 ph-Akt 수준을 각각 총 ERK 또는 총 Akt에 대해 표준화하였다.

표 42

RON 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물에 의한 MSP1-유도된 ERK1/2 인산화의 억제

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD 세포 분석, RON-유도된 phERK1/2 의 억제(nM Ab 에서의 중화 %)	C-말단 VD 세포 분석, RON- 유도된 phERK1/2 의 억제(nM Ab 에서의 중화 %)
AB005	RON		1000nM 에서 80%	
DVD024	RON	EGFR	1000nM 에서 97%	
AB005	RON		1000nM 에서 80%	
DVD033	RON	HGF	1000nM 에서 60%	

[0854]

[0855]

N-말단 위치에서 AB005 기원의 VD를 함유하는 DVD-Ig는 MSP1-유도된 ERK1/2 인산화의 우수한 억제를 보여주었다. DVD024 및 DVD033의 억제 프로파일은 모 항체 AB005의 억제 프로파일과 유사하였다.

[0856]

실시예 1.1.2.U: 사람 암종 피하 옆구리 이종이식편의 성장에 대한 DVD-Ig의 효능

[0857]

A-431 사람 유포피 암종 세포를 조직 배양 플라스크에서 99% 생존률, 85% 융합으로 시험관내 성장시켰다. 연구 0일째에 19 내지 25g의 SCID 암컷 마우스(Charles Rivers Labs, Wilmington, MA)의 우측 옆구리에 1×10^6 사람 종양 세포(1:1 매트릭셀)를 피하 주사하였다. 마우스를 약 200 내지 320mm²의 평균 종양 체적을 갖는 마우스 그룹과 크기를 일치시킨 후에 사람 IgG 대조군 또는 DVD-Ig의 투여(IP, QD, 3x/주)를 개시하였다. 종양 세포 주사 후 약 10일째에 시작하여 종양을 매주 2회 측정하였다.

[0858]

대조군 IgG만을 수여받은 동물에서의 종양에 비하여 EGFR + IGF1/2 DVD Ig를 투여한 동물에서 종양 체적의 감소가 나타났다. 2개의 상이한 EGFR + IGF1/2 DVD Ig 작제물에 대하여, 3주 투약 기간의 종료 후 4일째에 측정된 %TGI는 69 및 64이었다.

[0859]

실시예 1.1.2.V: 유동 세포 측정에 의해 평가된 사람 종양 세포주들의 표면에 대한 모노클로날 항체의 결합

[0860]

목적하는 세포 표면 항원을 과발현하는 안정한 세포주 또는 사람 종양 세포주를 조직 배양 플라스크로부터 수거하고 5% 태아 소 혈청(PBS/FBS)를 함유하는 포스페이트 완충 식염수(PBS)에 재현탁시켰다. 염색 전에, 사람 종양 세포를 빙상에서 PBS/FCS중의 (100 μ l) 사람 IgG 5 μ g/ml로 항온처리하였다. $1-5 \times 10^5$ 세포를 빙상에서 30 내지 60분동안 PBS/FBS에서 항체 또는 DVD-Ig(2 μ g/mL)로 항온처리하였다. 세포를 2회 세척하고 100 μ l의 F(ab')₂ 염소 항 사람 IgG, Fc γ -피코에리트린(PBS중의 1:200 희석) (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Cat.# 109-116-170)을 첨가하였다. 빙상에서 30분 항온처리한 후, 세포를 3회 세척하고 PBS/FBS중에 재현탁시켰다. 형광을 Becton Dickinson FACSCalibur(Becton Dickinson, San Jose, CA)을 사용하여 측정하였다.

[0861]

표 43은 DVD-Ig 작제물에 대한 FACS 데이터를 보여준다. 기하학적 평균은 n 형광 시그널($a_1 \times a_2 \times a_3 \dots a_n$)의 다중 생성물의 n 루트이다. 로그 전환된 데이터와 함께 기하학적 평균을 사용하여 데이터 분포의 가중치를 표준으로 한다. 하기의 표는 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 FACS 기하학적 평균을 포함한다.

표 43

DVD-Ig 작제물의 형광 활성화 세포 분류

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	FACS 기하 평균 N-말단	FACS 기하 평균 C-말단
AB006	CD-19		979	
AB001	CD-20			
DVD001	CD-20	CD-19		161
DVD002	CD-19	CD-20	1102	
AB001	CD-20		95.8	
AB002	CD-3		461	
DVD003	CD-20	CD-3	45.9	5.7
DVD004	CD-3	CD-20	673	3.59
AB007	CD-80		25.4	
AB001	CD-20			
DVD005	CD-20	CD-80		6
DVD006	CD-80	CD-20	70.7	
AB002	CD-3		897	
AB004	HER-2		27.7	
DVD011	CD-3	HER-2	1096	3.39
DVD012	HER-2	CD-3	7.14	41.6
AB002	CD-3		461/897	
AB006	CD-19		661/989	
DVD013	CD-3	CD-19	417	103
DVD014	CD-19	CD-3	1090	23.3
AB033	EGFR		955.4	
AB004	HER-2		24.77	
DVD015	EGFR	HER-2	1006.4	200.07
DVD016	HER-2	EGFR	75.67	384.4
AB033	EGFR		955.4	
AB011	IGF1R		1684.5	
DVD021	EGFR	IGF1R	888.4	733.5
DVD022	IGF1R	EGFR	2016.5	411.4
AB005	RON		54.46	
AB033	EGFR		955.4	
DVD024	RON	EGFR	0.38	309.4
DVD023	EGFR	RON	1001.4	164.96
AB033	EGFR		955.4	
AB012	HGF			
DVD025	EGFR	HGF	1045.4	
DVD026	HGF	EGFR		143.4
AB004	HER-2		24.77	
AB010	IGF1,2			
DVD029	HER-2	IGF1,2	22.37	

[0862]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	FACS 기하 평균 N-말단	FACS 기하 평균 C-말단
DVD030	IGF1,2	HER-2		0.23
AB004	HER-2		24.77	
AB011	IGF1R		1684.5	
DVD031	HER-2	IGF1R	4.99	24.7
DVD032	IGF1R	HER-2	34.6	4.9
AB005	RON		54.46	
AB012	HGF			
DVD033	RON	HGF	6.46	
DVD034	HGF	RON		0.39
AB014	VEGF			
AB033	EGFR		955.4	
DVD035	VEGF	EGFR		162.4
DVD036	EGFR	VEGF	1081.4	
AB014	VEGF			
AB004	HER-2		24.77	
DVD037	VEGF	HER-2		1.03
DVD038	HER-2	VEGF	7.47	
AB015	DLL-4		308.27	
AB014	VEGF			
DVD044	DLL4	VEGF	297.27	
DVD043	VEGF	DLL4		68.37
AB014	VEGF			
AB012	HGF			
DVD045	VEGF	HGF		
DVD046	HGF	VEGF		
AB005	RON		54.46	
AB014	VEGF			
DVD048	RON	VEGF	29.86	
DVD047	VEGF	RON		0.51
AB014	VEGF			
AB016	NRP1		338.4	
DVD049	VEGF	NRP1		352.4
DVD050	NRP1	VEGF	336.4	
AB015	DLL-4		308.27	
AB047	PIGF			
DVD257	DLL4	PIGF	274.27	
DVD258	PIGF	DLL4		5.57

[0863]

[0864] 모든 DVD는 이들의 세포 표면 표적에 결합하는 것으로 나타났다. DVD의 N-말단 도메인은 모 항체 보다 우수하게 세포 표면상의 이들의 표적에 결합하였다. 결합은 링커 길이를 조정함에 의해 복구시키거나 개선시킬 수 있다.

[0865] 실시예 1.1.2.W: 유동 세포측정에 의해 평가된 사람 종양 세포주의 표면에 대한 모 EGFR 항체 및 DVD-Ig 착제물의 결합

[0866] 세포 표면 EGFR 또는 사람 종양 세포주를 과발현하는 안정한 세포주는 조직 배양 플라스크로부터 수거하고 1% 태아 소 혈청(DPBS/FCS)을 함유하는 둘베코 포스페이트 완충 식염수(DPBS)중에 재현탁시켰다. $1-5 \times 10^5$ 세포를 병상에서 30 내지 60분동안 DPBS/FCS중에서 100 μ L 항체 또는 DVD-Ig (10ug/mL)로 항온처리하였다. 세포를 2회 세척하고 50 μ L의 염소 항-사람 IgG-피코에리트린 (DPBS/BSA중에 1 :50 희석) (Southern Biotech Associates, Birmingham, AL cat#2040-09)을 첨가하였다. 병상에서 30 내지 45 분 항온처리 후, 세포를 2회 세척하고 DPBS/FCS중에서 125uL/웰 1% 포르말데하이드중에 재현탁시켰다. Becton Dickinson LSRII (Becton Dickinson, San Jose, CA)을 사용하여 형광을 측정하였다.

표 44

FACS에 의한 A431, EGFR 세포주에 대한 항-EGFR 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 결합 친화성

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD Ag 결합 A431 FACS (EC50, nM)	C-말단 VD Ag 결합 A431 FACS (ED50, nM)
AB005	RON			
AB033	EGFR		4.2	
DVD024	RON	EGFR	ND	25.43
DVD023	EGFR	RON	5.38	ND

[0867]

[0868]

모든 DVD는 그들의 세포 표면 표적에 결합하였다. DVD의 N-말단은 모 항체와 마찬가지로 세포 표면상의 표적에 결합하였다.

표 45

FACS에 의한 BAFvar3 세포주에 대한 항-EGFR 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 결합 친화성

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	N-말단 VD Ag 결합 BAFvar3 FACS (EC50, nM)	C-말단 VD Ag 결합 BAFvar3 FACS (EC50, nM)
AB005	RON			
AB033	EGFR		0.5	
DVD024	RON	EGFR	ND	17.8
DVD023	EGFR	RON	0.6	ND

[0869]

[0870]

모든 DVD는 그들의 세포 표면 표적에 결합하였다. DVD의 N-말단은 모 항체와 마찬가지로 세포 표면상의 표적에 결합하였다.

표 46

FACS에 의한 293G-사람 DLL4 세포주에 대한 7 DLL4/VEGF DVD-Ig 작제물 및 모 항체의 결합 친화성

DVD-Ig ID	서열 ID	배향	HC 링커	LC 링커	다른 DVD-Ig ID	DVD-Ig DLL4 세포 결합 FACS (EC50, nM)	참조 항체 ID	참조 DLL4 세포 결합 FACS (EC50, nM)
DVD470	DLL4 (서열. 1)	C-말단.	긴	긴	VEGF (서열. 1)	1.72	AB015	0.50
DVD476	DLL4 (서열. 1)	C-말단.	긴	짧은	VEGF (서열. 1)	11.72	AB015	0.50
DVD482	DLL4 (서열. 1)	C-말단.	짧은	긴	VEGF (서열. 1)	3.25	AB015	0.50
DVD474	DLL4 (서열. 1)	C-말단.	긴	긴	VEGF (서열. 2)	2.19	AB015	0.50
DVD486	DLL4 (서열. 1)	C-말단.	짧은	긴	VEGF (서열. 2)	2.09	AB015	0.50
DVD485	DLL4 (서열. 1)	N-말단.	짧은	긴	VEGF (서열. 2)	0.89	AB015	0.50
DVD471	DLL4 (서열. 1)	N-말단.	긴	긴	VEGF (서열. 3)	1.13	AB015	0.50

[0871]

[0872]

모든 DVD는 그들의 세포 표면 표적(DLL4)에 결합하였다. DVD의 N- 및 C-말단 DLL4 결합 도메인은 모 항체와 마찬가지로 세포 표면상의 표적에 결합하였다.

- [0873] **실시예 1.2: 목적하는 사람 항원에 대한 모 모노클로날 항체의 생성**
- [0874] 목적하는 사람 항원에 결합하고 이를 중화시킬 수 있는 모 마우스 mAb 및 이의 변이체를 다음과 같이 수득하였다:
- [0875] **실시예 1.2.A: 목적하는 사람 항원을 사용한 마우스의 면역화**
- [0876] 완전 프론트 보조제 또는 면역분석 보조제 (Qiagen, Valencia, CA)와 혼합된 20 μ g의 재조합 정제된 사람 항원 (예를 들어, IGF 1,2)을 1일째에 5마리의 6-8 주령 Balb/C, 5마리의 C57B/6 마우스, 및 5마리의 AJ 마우스로 피하 주사하였다. 24일, 38일 및 49일째에, 불완전 프론트 보조제 또는 면역분석 보조제와 혼합된 20 μ g의 재조합 정제된 사람 항원 변이체를 동일한 마우스에 피하 주사한다. 84일째 또는 112일째 또는 144일째에, 마우스를 목적하는 1 μ g의 재조합 정제된 사람 항원으로 정맥내 주사한다.
- [0877] **실시예 1.2.B: 하이브리도마의 생성**
- [0878] 실시예 1.2.A에 기재된 면역화된 마우스로부터 수득된 비장세포는 문헌[참조: Kohler, G. and Milstein (1975) Nature, 256:495]에 기재된 확립된 방법에 따라 5:1의 비율로 SP2/O-Ag-14 세포와 융합시켜 하이브리도마를 생성한다. 웰당 2.5 x 10⁶ 비장 세포의 밀도로 96 웰 플레이트에서 아자세린 및 하이포산틴을 함유하는 선택 배지에 플레이팅하였다. 융합한지 7일 내지 10일 후, 거시적 하이브리도마 콜로니를 관찰한다. 하이브리도마 콜로니를 함유하는 각각의 웰 기원의 상등액은 목적하는 항원에 대한 항체의 존재에 대해 ELISA로 시험한다(실시예 1.1.1.A에 기재된 바와 같이). 항원-특이적 활성을 나타내는 상등액을 이어서 활성(실시예 1.1.2의 분석에 기재된 바와 같이), 예를 들어, 실시예 1.1.2.I에 기재된 바와 같이 생분석에서 목적하는 항원을 중화시키는 능력에 대해 시험한다.
- [0879] **실시예 1.2.C: 목적하는 사람 표적 항원에 대한 모 모노클로날 항체의 동정 및 특성 분석**
- [0880] **실시예 1.2.C.1: 모 모노클로날 항체 중화 활성의 분석**
- [0881] 하이브리도마 상등액은 실시예 1.2.A 및 1.2.B에 따라 생성된 목적하는 항원에 결합하고 또한 목적하는 항원의 변이체("항원 변이체")에 결합할 수 있는 모 항체의 존재에 대해 분석한다. 2개 분석에서 양성인 항체를 갖는 상등액은 이어서 예를 들어, 실시예 1.1.2.I의 사이토킨 생분석에서 이들의 항원 중화 효능에 대해 시험한다. 생분석에서 1000pM 미만, 하나의 양태에서, 100pM 미만의 IC₅₀ 값으로 항체를 생성하는 하이브리도마는 제한 희석에 의해 스케일 업하고 클로닝한다. 하이브리도마 세포를 10% 낮은 IgG 태아 소 혈청(Hyclone #SH30151, Logan, UT)을 함유하는 배지로 증식시킨다. 평균적으로, 250 mL의 각각의 하이브리도마 상등액(클론 집단으로부터 유래함)을 문헌[참조: Harlow, E. and Lane, D. 1988 "Antibodies: A Laboratory Manual"]에 기재된 바와 같이 수거하고 농축시키고 정제한다. 표적 항원의 활성을 억제하는 정제된 mAb의 능력은 예를 들어, 실시예 1.1.2.I에 기재된 바와 같은 사이토킨 생분석을 사용하여 측정한다.
- [0882] **실시예 1.2.C.2: 목적하는 시노물구스 표적 항원에 대한 모 모노클로날 항체 교차 반응성의 분석**
- [0883] 본원에 기재된 선별된 mAb가 목적하는 시노물구스 항원을 인지하는지의 여부를 측정하기 위해, 본원(실시예 1.1.1.G)에 기재된 바와 같이 재조합 시노물구스 표적 항원을 사용하여 BIACORE 분석을 수행한다. 또한, 목적하는 재조합 시노물구스 항원에 대한 mAb의 중화 효능은 또한 사이토킨 생분석(실시예 1.1.2.I)에서 측정할 수 있다. 양호한 cyno 교차 반응성(하나의 양태에서, 사람 항원의 반응성의 5배 이내)을 갖는 MAb는 향후 특성 분석을 위해 선별한다.
- [0884] **실시예 1.2.D: 각각의 쥐 항-사람 모노클로날 항체에 대한 가변 영역의 아미노산 서열의 측정**
- [0885] cDNA의 분리, 재조합 항-사람 마우스 mAb의 발현 및 특성 분석은 다음과 같이 수행한다. 각각의 아미노산 서열 측정을 위해, 대략 1 x 10⁶ 하이브리도마 세포를 원심분리로 분리하고 프로세싱하여 제조업자의 지침에 따라 트리졸(Gibco BRL/Invitrogen, Carlsbad, CA.)을 사용하여 총 RNA를 분리한다. 총 RNA를 제조업자의 지침에 따라 Superscript 제1 채 합성 시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 제1 채 DNA 합성에 적용한다. 올리고(dT)를 사용하여 제1 채 합성을 프라이밍하여 폴리(A)+ RNA에 대해 선별한다. 제1 채 cDNA 생성물은 이어서 쥐 면역글로불린 가변 영역 (Ig-프라이머 세트, Novagen, Madison, WI)의 증폭을 위해 디자인된 프라이머를 사용하여 PCR로 증폭시킨다. PCR 생성물을 아가로스 겔상에서 분리하고 절단하고 정제함에 이어서 TOPO 클로닝 키트를 사용하여 pCR2.1-TOPO 벡터(Invitrogen, Carlsbad, CA)로 서브클로닝하고 TOP10 화학적 컴피턴트 이.콜라이(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 형질전환시킨다. 콜로니 PCR은 형질전환체상에서 수행하여 삽입체를 함유하는 클

론을 동정한다. 플라스미드 DNA를 QIAprep 미니프렙 키트(Qiagen, Valencia, CA)를 사용하여 삽입체를 함유하는 클론으로부터 분리한다. 플라스미드내 삽입체를 양 측에 대해 서열 분석하여 M13 정배향 및 M13 역배향 프라이머 (Fermentas Life Sciences, Hanover MD)를 사용하여 가변 중쇄 또는 가변 경쇄 DNA 서열을 측정한다. mAb의 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열을 동정한다. 하나의 양태에서, 다음 단계로의 전개(사람화)를 위해 선행 mAb의 판넬에 대한 선별 기준은 다음을 포함한다:

- [0886] ■ 항체는 CH2내 표준물을 제외하고는 임의의 N-연결된 당화 부위(NXS)를 함유하지 않는다.
- [0887] ■ 항체는 항체 마다 정상적인 시스테인에 추가로 임의의 여분의 시스테인을 함유하지 않는다.
- [0888] ■ 항체 서열은 VH 및 VL에 대한 가장 밀접한 사람 배선 서열과 정렬시키고 임의의 범상한 아미노산은 다른 천연 사람 항체에서의 존재에 대해 검사되어야만 한다.
- [0889] ■ N-말단 글루타민(Q)은 이것이 항체의 활성화에 영향을 주지 않는다면 글루탐산(E)로 대체시킨다. 이것은 Q의 폐환으로 인해 이중성을 감소시킬 것이다
- [0890] ■ 효율적인 시그널 서열 절단은 질량 분광측정기로 확인한다. 이것은 COS 세포 또는 293 세포 물질로 수행할 수 있다
- [0891] ■ 단백질 서열은 실험시킬 수 있는 Asn의 탈아미드화의 위험성에 대해 검사한다
- [0892] ■ 항체는 저수준의 응집을 갖는다
- [0893] ■ 항체는 >5-10 mg/ml용해도(연구단계에서) ; >25 mg/ml의 용해도를 갖는다.
- [0894] ■ 항체는 동력 광 산란(DLS)에 의한 표준 크기((5-6 nm)를 갖는다
- [0895] ■ 항체는 낮은 전하 이중성을 갖는다.
- [0896] ■ 항체는 사이토킨 분비가 없다(참조: 실시예 1.1.2.B)
- [0897] ■ 항체는 의도된 사이토킨에 대해 특이성을 갖는다(참조: 실시예 1.1.2.C)
- [0898] ■ 항체는 예상된 조직 교차 반응성이 없다(참조: 실시예 1.1.2.D)
- [0899] ■ 항체는 사람과 시노물구스 조직 교차 반응성간에 유사성을 갖는다(참조: 실시예 1.1.2.D)

[0900] 실시예 1.2.2: 재조합 사람화된 모 항체

[0901] 실시예 1.2.2.1: 재조합 키메라 항 사람 모 항체의 작제 및 발현

[0902] 마우스 항-사람 모 mAb의 중쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA는 세균에서 상동성 재조합에 의해 2 힌지-영역 아미노산 돌연변이를 함유하는 사람 IgG1 불변 영역을 암호화하는 cDNA 단편으로 대체한다. 이들 돌연변이는 234 위치(EU 넘버링)에서 류신의 알라닌으로의 대체이고 235위치에서 류신의 알라닌으로의 대체이다(문헌참조: Lund et al., 1991, J. Immunol., 147:2657). 3개 항체 각각의 경쇄 불변 영역은 사람 카파 불변 영역으로 대체한다. 전장 키메라 항체는 pBOS 발현 플라스미드 (Mizushima and Nagata, Nucleic Acids Research 1990, Vol 18, pg 5322)로 연결된 키메라 중쇄 및 경쇄 cDNA의 동시 형질감염에 의해 COS 세포에서 일시적으로 발현된다. 재조합 키메라 항체를 함유하는 세포 상등액을 단백질 A 세파로스 크로마토그래피로 정제하고 결합된 항체를 산 완충액의 첨가로 용출시킨다. 항체를 중화시키고 PBS내로 투석시킨다.

[0903] 키메라 mAb를 암호화하는 중쇄 cDNA를 이의 키메라 경쇄 cDNA (이 둘다는 pBOS 벡터에서 연결된다)와 함께 COS 세포내로 동시 형질감염시킨다. 재조합 키메라 항체를 함유하는 세포 상등액은 단백질 A 세파로스 크로마토그래피에 의해 정제하고 결합된 항체를 산 완충액의 첨가로 용출시킨다. 항체를 중화시키고 PBS내로 투석시킨다.

[0904] 정제된 키메라 항-사람 환자 mAb를 이어서 결합하는 능력(바야코어에 의해) 및 기능성 활성화, 예를 들어, 실시예 1.1.1.G 및 1.1.2.B에 기재된 바와 같은 IgE의 사이토킨 유도된 생산을 억제하는 능력에 대해 시험한다. 모 하이브리도마 mAb의 활성을 유지하는 키메라 mAb는 추가의 전개를 위해 선별한다.

[0905] 실시예 1.2.2.2: 사람화된 항 사람 모 항체의 작제 및 발현

[0906] 실시예 1.2.2.2.A: 사람 항체 골격의 선별

[0907] 각각의 쥐 가변 중쇄 및 가변 경쇄 유전자 서열은 별도로 벡터 NTI 소프트웨어를 사용하여 44개 사람 면역글로불린 배선 가변 중쇄 또는 46개 배선 가변 경쇄 서열(NCBI Ig Blast 웹사이트

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/retrieveig.html>로부터 유래됨)에 대해 정렬시킨다.

[0908] 사람화는 아미노산 서열 상동성, CDR 클러스터 분석, 발현된 사람 항체중에서 사용 횟수 및 사람 항체의 결정 구조에 대한 유용한 정보를 기초로 한다. 항체 결합, VH-VL 쌍형성 및 기타 인자에 대한 가능한 효과를 고려하여, 쥐 잔기를 사람 잔기로 돌연변이시키고 여기서 쥐 및 사람 골격 잔기는 몇가지를 제외하고는 상이하다. 추가의 사람화 전략은 쥐 항체 가변 영역의 아미노산 서열과 고도의 상동성, 즉 서열 유사성을 갖는 사람 배선 항체 서열 또는 이의 서브그룹을 기초로 디자인한다.

[0909] 상동성 모델링을 사용하여 항체 결합 부위, CDR의 구조에 중요한 것으로 예상되는 쥐 항체 서열에 독특한 잔기를 동정한다. 상동성 모델링은 컴퓨터 방법으로서 이에 의해 대략적인 3차원 배위가 단백질에 대해 생성된다. 이들의 배위의 출처 및 추가 채신을 위한 가이드는 제2 단백질인 참조 단백질이고 이에 대한 3차원 배위는 공지되어 있고 이의 서열은 제1 단백질의 서열과 관련된다. 2개 단백질의 서열간의 관계를 사용하여 참조 단백질 및 이에 대한 배위가 요망되는 단백질인 표준 단백질간에 상응성을 생성시킨다. 참조 및 표적 단백질의 1차 서열은 표준 단백질로부터 표적 단백질로 직접 전달된 2개 단백질의 동일한 부분의 배위로 정렬한다. 2개 단백질의 불일치 부분, 예를 들어, 잔기 돌연변이, 삽입 또는 결실로부터의 불일치 부분에 대한 배위는 일반적인 구조 주형 및 이미 전달된 모델 배위와의 일치성을 보장하기 위해 개량된 에너지로부터 작제한다. 이러한 컴퓨터 단백질 구조는 모델링 연구에서 추가로 개량되거나 직접적으로 사용될 수 있다. 모델 구조의 질은 표준 및 표적 단백질이 관련되는 내용의 정확성 및 서열 정렬이 작제되는 정밀성에 의해 결정된다.

[0910] 쥐 mAb에 대해, BLAST 탐색 및 육안 조사의 조합을 사용하여 적합한 표준 구조를 동정한다. 표준 및 표적 아미노산 서열간의 25%의 서열 동일성은 상동성 모델링 관행을 시도하는데 필요한 최소값으로 고려된다. 서열정렬은 수동으로 작제하고 모델 배위는 프로그램 Jackal로 생성시킨다(문헌참조: Petrey, D. et al. (2003) Proteins 53 (Suppl. 6): 430-435).

[0911] 선택된 항체의 쥐 및 사람 골격 영역의 1차 서열은 상당한 동일성을 공유한다. 상이한 잔기 위치는 쥐 항체의 관찰된 결합 효능을 보유하기 위해 사람화된 서열에서 쥐 잔기 내포에 대한 후보이다. 사람과 쥐 서열간에 상이한 골격 잔기의 목록은 수동으로 작제한다. 표 47은 당해 연구에 대해 선택된 골격 서열을 보여준다.

표 47

사람 IgG 중쇄 불변 도메인 및 경쇄 불변 도메인의 서열

단백질	서열번호	서열
		12345678901234567890123456789012345678901
야생형 hIgG1 불변 영역	108	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE ^{LL} GGPSV FLFPPKPKD ^T LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT ^V LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV ^F SCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK
돌연변이 hIgG1 불변 영역	109	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE ^{AA} GGPSV FLFPPKPKD ^T LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT ^V LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV ^F SCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK
Ig 카파 불변 영역	110	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSLT ^L LSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSPN ^R GEC
Ig 람다 불변 영역	111	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTT ^P SKQSNKNKYAASSYLSTPEQW ^K SHR SYSCQVTHEGSTVEK ^T TVAPTECS

[0912]

[0913] 주어진 골격 잔기가 항체의 결합 성질에 영향을 줄 가능성은 CDR 잔기로의 이의 접근성에 의존한다. 따라서, 모델 구조를 사용하여, 쥐와 사람 서열간에 상이한 잔기는 CDR 내 임의의 원자로부터 이들의 거리에 따라 등급화된다. 임의의 CDR 원자의 4.5Å 내에 있는 잔기가 가장 중요한 것으로 동정되고 사람화된 항체(즉, 역돌연변이) 내 쥐 잔기의 보유에 대한 후보물로 추천된다.

[0914] 특히, 작제된 사람화된 항체는 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 작제된다. 각각의 가변 영역 cDNA에 대한, 60 내지 80개 뉴클레오타이드의 6개 올리고뉴클레오타이드 각각은 각각의 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3'

말단에서 20개 뉴클레오타이드까지 서로 중첩하도록 디자인한다. 어닐링 반응에서, 모든 6개 올리고뉴클레오타이드를 dNTP의 존재하에 조합하고, 비등시키고 어닐링시킨다. DNA 폴리머라제 I, 대형(Klenow) 단편(New England Biolabs #M0210, Beverly, MA.)을 중첩 올리고뉴클레오타이드 간에 대략 40bp의 겹을 채우도록 첨가한다. 변형된 pBOS 벡터에서 다중 클로닝 부위에 상보적인 오버행 서열을 함유하는 2개의 최외곽 프라이머를 사용하는 PCR을 수행하여 전체 가변 영역 유전자를 증폭시킨다(문헌참조: Mizushima, S. and Nagata, S. (1990) Nucleic Acids Res. 18: 17). 각각의 cDNA 어셈블리로부터 유래된 PCR 생성물을 아가로스 겔상에서 분리하고 예측된 가변 영역 cDNA 크기에 상응하는 밴드를 절개하고 정제한다. 가변 중쇄 영역을 세균에서 상동성 재조합에 의해 2개 힌지-영역 아미노산 돌연변이를 함유하는 사람 IgG1 불변 영역을 암호화하는 cDNA 단편상으로 프레임내 삽입한다. 이들 돌연변이는 234번 위치(EU 넘버링)에서 류신의 알라닌의 대체 및 235번 위치에서 류신의 알라닌으로의 대체이다(문헌참조: Lund et al. (1991) J. Immunol. 147:2657). 가변 경쇄 영역은 상동성 재조합에 의해 사람 카파 불변 영역과 함께 프레임내 삽입한다. 세균 콜로니를 분리하고 플라스미드 DNA를 추출한다. cDNA 삽입물은 이들의 전체를 서열 분석한다. 각각의 항체에 상응하는 올바른 사람화된 중쇄 및 경쇄를 COS 세포내로 동시 형질감염시켜 일시적으로 전장 사람화된 항-사람 항체를 제조한다. 재조합 키메라 항체를 함유하는 세포 상등액은 단백질 A 세파로스 크로마토그래피로 정제하고 결합된 항체를 산 완충액을 첨가하여 용출시킨다. 항체는 중화시키고 PBS내로 투과시킨다.

[0915] **실시예 1.2.2.3: 사람화된 항체의 특성 분석**

[0916] 기능적 활성을 억제하는 정제된 사람화된 항체의 능력은 예를 들어, 실시예 1.1.2.A에 기재된 바와 같은 사이토 킨 생분석을 사용하여 측정한다. 재조합 사람 항원에 대한 사람화된 항체의 결합 친화성은 실시예 1.1.1.B에 기재된 바와 같은 표면 플라스몬 공명 (Biacore®

) 측정을 사용하여 결정한다. 사람화된 항체의 생분석 및 친화성으로부터의 IC₅₀ 값을 등급화한다. 모 하이브리 도마 mAb의 활성을 완전히 유지하는 사람화된 mAb는 향후 전개를 위한 후보물로서 선택한다. 최상의 2 내지 3개의 가장 선호되는 사람화된 mAb는 추가로 특징 분석한다.

[0917] **실시예 1.2.2.3.A: 사람화된 항체의 약리역학적 분석**

[0918] 약리역학적 연구는 스프라그 돌리 랫트 및 시노몰구스 몽키에서 수행한다. 수컷 및 암컷 랫트 및 시노몰구스 몽 키에게 단일 용량의 4mg/kg mAb를 정맥내 또는 피하 투여하고 샘플을 항원 포획 ELISA를 사용하여 분석하고 약 리역학적 파라미터를 비격막 분석에 의해 측정한다. 간략하게, ELISA 플레이트를 염소 항-비오틴 항체로 피복시 키고(5 mg/ml, 4° C, 밤새), Superblock (Pierce)으로 차단시키고, 실온에서 2시간동안 10% Superblock TTBS에 서 50ng/ml의 비오틴화된 사람 항원으로 항온처리한다. 혈청 샘플을 연속으로 희석하고(TTBS중의 0.5% 혈청, 10% Superblock) 실온에서 30분동안 플레이트상에서 항온처리한다. 검출은 HRP-표지된 염소 항 사람 항체로 수 행하고 농도는 4개 파라미터 로그 피트를 사용하여 표준 곡선의 도움으로 결정한다. 약리역학적 계수에 대한 값 은 WinNonlin 소프트웨어(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)를 사용한 비격막 모델에 의해 결정한다. 양호한 약리역학적 프로파일(T1/2는 8 내지 13일 또는 그보다 양호하고 낮은 제거 및 우수한 생체이용률 50 내지 100%)을 갖는 사람화된 mAb를 선별한다.

[0919] **실시예 1.2.2.3.B: 사람화된 모노클로날 항체의 물리화학적 및 시험관내 안정성 분석**

[0920] **크기 배제 크로마토그래피**

[0921] 항체는 물을 사용하여 2.5mg/ml로 희석하고 20ml를 TSK 겔 G3000 SWXL 칼럼(Tosoh Bioscience, cat# k5539-05k)을 사용하여 시마즈 HPLC 시스템상에서 분석한다. 샘플은 211mM 황산나트륨, 92 mM 인산나트륨, pH 7.0, 유속 0.3ml/분을 사용하여 칼럼으로부터 용출시킨다. HPLC 시스템 작동 조건은 다음과 같다:

[0922] 이동상: 211 mM Na₂SO₄, 92 mM Na₂HPO₄*7H₂O, pH 7.0

[0923] 농도구배: 등용매

[0924] 유속: 0.3 mL/분

[0925] 검출 파장: 280 nm

[0926] 자동샘플채취기 냉각기 온도: 4° C

[0927] 칼럼 오븐 온도: 주위 온도

[0928] 수행 시간: 50분

[0929] 표 48은 상기 프로토콜에 의해 측정되는 바와 같이 % 단량체(예측된 분자량을 갖는 비응집된 단백질)로서 발현되는 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 순도 데이터를 포함한다.

표 48

크기 배제 크로마토그래피로 측정한 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 순도

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	% 단량체(순도)
AB033	EGFR		99.75
AB004	HER-2		95.6
DVD015	EGFR	HER-2	96.98
DVD016	HER-2	EGFR	93.41
AB033	EGFR		99.75
AB011	IGF1R		98.23
DVD021	EGFR	IGF1R	99.25
DVD022	IGF1R	EGFR	99.53
AB005	RON		79.34
AB033	EGFR		99.75
DVD024	RON	EGFR	96.86
DVD023	EGFR	RON	97.27
AB033	EGFR		99.75
AB012	HGF		98.97
DVD025	EGFR	HGF	99.21
DVD026	HGF	EGFR	99.48

[0930]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	% 단량체(순도)
AB004	HER-2		95.6
AB010	IGF1,2		93.2
DVD029	HER-2	IGF1,2	88.2
DVD030	IGF1,2	HER-2	96.9
AB004	HER-2		95.6
AB011	IGF1R		98.23
DVD031	HER-2	IGF1R	94.53
DVD032	IGF1R	HER-2	98.1
AB005	RON		79.34
AB012	HGF		98.97
DVD033	RON	HGF	100
DVD034	HGF	RON	100
AB014	VEGF		97.81
AB033	EGFR		99.75
DVD035	VEGF	EGFR	97.7
DVD036	EGFR	VEGF	99.36
AB014	VEGF		97.81
AB004	HER-2		95.6
DVD037	VEGF	HER-2	45.4
DVD038	HER-2	VEGF	96.9
AB014	VEGF		97.81
AB010	IGF1,2		93.2
DVD041	VEGF	IGF1,2	94.7
DVD042	IGF1,2	VEGF	92.4
AB015	DLL-4		97.52
AB014	VEGF		97.81
DVD044	DLL4	VEGF	48.66
DVD043	VEGF	DLL4	96.72
AB014	VEGF		97.81
AB012	HGF		98.97
DVD045	VEGF	HGF	97.88
DVD046	HGF	VEGF	98.14
AB005	RON		79.34
AB014	VEGF		97.81
DVD048	RON	VEGF	100
DVD047	VEGF	RON	100
AB014	VEGF		97.81
AB016	NRP1		93.54
DVD049	VEGF	NRP1	97.74
DVD050	NRP1	VEGF	98.59
AB015	DLL-4		97.52
AB047	PIGF		99.47
DVD257	DLL4	PIGF	83.8
DVD258	PIGF	DLL4	100
AB014	VEGF		97.81
AB047	PIGF		99.47
DVD259	VEGF	PIGF	90.61

[0931]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	% 단량체(순도)
DVD260	PIGF	VEGF	98.57
AB062	ErbB3		100
AB033	EGFR		99.75
DVD299	ErbB3	EGFR	98.8
DVD300	EGFR	ErbB3	100
AB063	ErbB3		96
AB033	EGFR		99.75
DVD305	ErbB3	EGFR	83.8
DVD306	EGFR	ErbB3	100

[0932]

[0933]

DVD-Ig는 90% 초과 단량체를 보여주는 대부분의 DVD-Ig를 갖는 우수한 SEC 프로필을 보여주었다. 이러한 DVD-Ig 프로필은 모 항체에 대해 관찰된 것과 유사하다.

표 49

크기 배제 크로마토그래피로 측정된 VEGF/DLL4 DVD-Ig 작제물의 순도

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	% 단량체
DVD043	VEGF (서열.1)	N-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	96.8
DVD044	VEGF (서열.1)	C-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	51.4
DVD469	VEGF (서열.1)	C-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	44.5
DVD470	VEGF (서열.1)	N-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	96.0
DVD475	VEGF (서열.1)	C-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	47.3
DVD476	VEGF (서열.1)	N-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	97.6
DVD481	VEGF (서열.1)	C-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	
DVD482	VEGF (서열.1)	N-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	95.9
DVD467	VEGF (서열.2)	C-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	70.1
DVD468	VEGF (서열.2)	N-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	90.5
DVD473	VEGF (서열.2)	C-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	96.8
DVD474	VEGF (서열.2)	N-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	95.3
DVD479	VEGF (서열.2)	C-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	
DVD480	VEGF (서열.2)	N-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	94.1
DVD485	VEGF (서열.2)	C-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	96.5
DVD486	VEGF (서열.2)	N-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	95.5
DVD465	VEGF (서열.3)	C-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	80.6
DVD466	VEGF (서열.3)	N-말단.	짧은	짧은	DLL4 (서열.1)	91.5
DVD471	VEGF (서열.3)	C-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	78.8
DVD472	VEGF (서열.3)	N-말단.	긴	긴	DLL4 (서열.1)	85.4
DVD477	VEGF (서열.3)	C-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	79.2
DVD478	VEGF (서열.3)	N-말단.	긴	짧은	DLL4 (서열.1)	91.0
DVD483	VEGF (서열.3)	C-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	76.9
DVD484	VEGF (서열.3)	N-말단.	짧은	긴	DLL4 (서열.1)	90.1

[0934]

[0935]

DVD-Ig는 90% 초과인 단량체를 보여주는 대부분의 DVD-Ig를 갖는 우수한 SEC 프로파일을 보여주었다. 이러한 DVD-Ig 프로파일은 모 항체에 대해 관찰된 것과 유사하다.

[0936]

SDS-PAGE

[0937]

항체는 환원 및 비환원 조건 둘다에서 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 의해 분석한다. Adalimumab lot AFP04C를 대조군으로서 사용한다. 환원 조건을 위해, 샘플은 1:1로 2X 트리스 글라이신 SDS-PAGE 샘플 완충액(Invitrogen, cat# LC2676, lot# 1323208) 및 100 mM DTT와 함께 혼합하고, 30분동안 60°C에서 가열한다. 비환원 조건을 위해, 당해 샘플은 샘플 완충액과 1:1로 혼합하고 5분동안 100°C에서 가열한다. 환원된 샘플(레인당 10mg)을 12% 프리캐스트 트리스-글라이신 겔(Invitrogen, cat# EC6005box, lot# 6111021)상에 로딩하고, 비환원된 샘플(레인당 10 mg)을 8%-16% 프리캐스트 트리스-글라이신 겔(Invitrogen, cat# EC6045box, lot# 6111021)상에 로딩한다. SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, cat#LC5925, lot# 1351542)를 분자량 마커로서 사용한다. 당해 겔을 XCell SureLock 소형 세포 겔 박스(Invitrogen, cat# EI0001)내에서 전개하고 단백질은 먼저 75 전압을 적용하여 샘플을 겔에 첨가하고 이어서 선행 염료가 겔의 바닥에 도달할때까지 125의 정전압을 걸어 분리한다. 사용되는 전개 완충액은 10 x 트리스 글라이신 SDS 완충액(ABC, MPS-79-080106)으로부터 제조된 1 x 트리스 글라이신 SDS 완충액이다. 당해 겔은 콜로이드 블루 염색 (Invitrogen cat# 46-7015, 46-7016)을 사용하여 밤새 염색시키고 배경이 청명해질때까지 Milli-Q 물을 탈염색시킨다. 염색된 겔을 이어서 Epson Expression 스캐너 (model 1680, S/N DASX003641)를 사용하여 스캐닝한다.

[0938]

침강 속도 분석

[0939]

항체는 3개의 표준 2-섹터 카본 에폰 센터피스의 샘플 챔버로 로딩한다. 이들 센터피스는 1.2cm 광학 경로 길이를 갖고 사파이어 윈도우로 구성된다. PBS는 표준 완충액의 위해 사용되고 각각의 챔버는 140 μ L를 함유한다. 모든 샘플은 Beckman ProteomeLab XL-I 분석 초원심분리(serial # PL106C01)에서 4-구멍(AN-60Ti)를 사용하여 동시에 조사한다.

[0940]

수행 조건은 프로그램화되어 있고 원심분리 조절은 ProteomeLab (v5.6)를 사용하여 수행한다. 샘플 및 로터는 분석전에 1시간동안 열이 균질해지도록 한다($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$). 적당한 세포 로딩의 확인은 3000rpm에서 수행하고 단일 스캔은 각각의 세포에 대해 기록한다. 침강 속도 조건은 하기와 같다:

[0941]

샘플 세포 용적: 420 μ L

[0942] 표준 셀 용적: 420 mL

[0943] 온도: 20℃

[0944] 로터 속도: 35,000 rpm

[0945] 시간: 8:00 시간

[0946] UV 파장: 280nm

[0947] 방사상 단계 크기: 0.003cm

[0948] 데이터 수집: 시그널 평균화 없이 단계 마다 원 데이터 포인트

[0949] 스캔 총 수: 100

[0950] 온전한 항체의 LC-MS 분자량 측정

[0951] 온전한 항체의 분자량은 LC-MS에 의해 분석한다. 각각의 항체는 물을 사용하여 대략 1mg/ml로 희석시킨다. 단백 질 마이크로트랩(Michrom Bioresources, Inc, cat# 004/25109/03)을 사용한 1100 HPLC (Agilent) 시스템을 사 용하여 탈염시키고 5mg의 샘플을 API Qstar 펄서 i 질량 분광측정기 (Applied Biosystems)에 도입한다. 짧은 농도 구배를 사용하여 샘플을 용출시킨다. 농도 구배는 분당 50ml의 유속으로 이동상 A(HPLC 물중의 0.08% FA, 0.02% TFA) 및 이동상 B (아세트니트릴중의 0.08% FA 및 0.02% TFA)를 사용하여 수행한다. 질량 분광측정기는 질량 대 전하 비율이 2000 내지 3500인 스캔 범위로 4.5 k볼트 분무 전압으로 수행한다.

[0952] 항체 경쇄 및 중쇄의 LC-MS 분자량 측정

[0953] 항체 경쇄(LC), 중쇄(HC) 및 탈당화된 HC의 분자량 측정은 LC-MS에 의해 분석한다. 항체는 물을 사용하여 1 mg/mL로 희석시키고 샘플은 37℃에서 30분동안 10mM DTT의 최종 농도로 LC 및 HC로 감소시킨다. 항체 탈당화시 키기 위해, 100 mg의 항체를 37℃에서 총 용적 100ml중에서 밤새 2 mL의 PNGase F, 5 mL의 10% N-옥틸글루코사 이드로 항온처리한다. 탈글루코실화 후 샘플은 37℃에서 30분동안 10mM DTT의 최종 농도로 감소한다. C4 칼럼 (Vydac, cat# 214TP5115, S/N 060206537204069)을 갖는 Agilent 1100 HPLC 시스템을 사용하여 샘플(5mg)을 탈 염시키고 API Qstar 펄서 i 질량 분광측정기(Applied Biosystems)에 도입한다. 짧은 농도 구배를 사용하여 샘플 을 용출시킨다. 농도 구배는 분당 50ml의 유속으로 이동상 A(HPLC 물중의 0.08% FA, 0.02% TFA) 및 이동상 B (아세트니트릴중의 0.08% FA 및 0.02% TFA)를 사용하여 수행한다. 질량 분광측정기는 질량 대 전하 비율이 800 내지 3500인 스캔 범위로 4.5 k볼트 분무 전압으로 수행한다.

[0954] 펩타이드 맵핑

[0955] 항체를 실온에서 15분동안 75mM의 중탄산암모늄중의 6M 구아니딘 하이드로클로라이드의 농도로 변성시킨다. 변 성된 샘플을 60분동안 37℃에서 10mM DTT의 최종 농도로 감소시킴에 이어서 30분동안 37℃에서 암실에서 50mM 요오도아세트산(IAA)를 사용하여 알킬화시킨다. 알킬화 후, 샘플을 4℃에서 4리터의 10mM 중탄산암모늄에 대해 밤새 투석시킨다. 투석된 샘플을 10mM 중탄산암모늄, pH 7.8을 사용하여 1mg/ml로 희석시키고 100 mg의 항체를 4시간동안 37℃에서 트립신/Lys-C: 항체 1:20(w/w) 비율에서 트립신 (Promega, cat# V5111) 또는 Lys-C (Roche, cat# 11 047 825 001)로 분해시킨다. 분해물을 1 mL의 1 N HCl로 켄칭시킨다. 질량 분광측정기 검출을 사용한 펩타이드 맵핑을 위해 40ml의 분해물을, Agilent 1100 HPLC 시스템을 사용한 C18 칼럼상의 역상 고성능 액체 크 로마토그래피(RPHPLC)에 의해 분리한다(Vydac, cat# 218TP51, S/N NE 9606 10.3.5). 펩타이드 분리는 분당 50ml의 유속으로 이동상 A(HPLC 물중의 0.02% TFA, 0.08% FA) 및 이동상 B (아세트니트릴중의 0.02% TFA 및 0.08% FA)를 사용하여 수행한다. API QSTAR 펄서 i 질량 분광측정기를 4.5k볼트 분무 전압 및 질량 대 하전비가 800 내지 2500인 스캔 범위에서 양성 모드로 작동시킨다.

[0956] 디설파이드 결합 맵핑

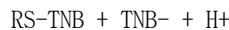
[0957] 항체를 변성시키기 위해, 100 mL의 항체를 100mM의 중탄산암모늄 중의 300ml의 8M 구아니딘과 혼합한다. pH가 7 내지 8이 되도록 조사하고 샘플을 6M 구아니딘 HCl의 최종 농도에서 실온에서 15분동안 변성시킨다. 변성된 샘 플의 일부(100mL)를 Milli-Q 물로 600ml로 희석시켜 최종 구아니딘-HCl 농도가 1M이 되게한다. 샘플(220 mg)을 대략 16시간동안 37℃에서 1:50 트립신 또는 1:50 Lys-C: 항체(w/w) 비율(4.4mg 효소: 220mg 샘플)에서 트립신 (Promega, cat # V5111, lot# 22265901) 또는 Lys-C (Roche, cat# 11047825001, lot# 12808000)를 사용하여 분해시킨다. 추가 5mg의 트립신 또는 Lys-C를 샘플에 첨가하고 37℃에서 추가로 2시간동안 분해가 진행되도록

한다. 분해는 1mg의 TFA를 각각의 샘플에 첨가함에 의해 종료시킨다. 분해된 샘플은 Agilent HPLC 시스템상에서 C18 칼럼을 사용하는 RPHPLC(Vydac, cat# 218TP51 S/N NE020630-4-1A)에 의해 분리한다. 당해 분리는 분당 50ml의 유속으로 이동상 A(HPLC 등급 물중의 0.02% TFA, 0.08% FA) 및 이동상 B (아세트니트릴중의 0.02% TFA 및 0.08% FA)를 사용하는 펩타이드 맵핑을 위해 사용되는 동일한 농도 구배로 수행한다. HPLC 작동 조건은 펩타이드 맵핑을 위해 사용되는 것들과 동일하다. API QSTAR 펄서 i 질량 분광측정기는 4.5k볼트 분무 전압 및 800 내지 2500 질량 대 하전 비율의 스캔 범위에서 양성 모드로 작동시킨다. 디설파이드 결합은 펩타이드의 관찰된 MW와 디설파이드 결합에 의해 결합된 트립신 또는 Lys-C 펩타이드의 예측된 MW를 일치시켜 할당한다.

[0958] **유리된 설프하이드릴 측정**

[0959] 항체에서 유리된 시스테인을 정량하기 위해 사용되는 방법은 특징적인 발색단 생성물, 5-티오-(2-니트로벤조산) (TNB)을 유발하는 설프하이드릴 그룹(SH)과 엘만 시약, 5,5'-디티오-비스(2-니트로벤조산) (DTNB)의 반응을 기초로 한다. 반응은 하기의 식에서 설명된다:

[0960] DTNB + RSH $\rightarrow$



[0961] TNB-의 흡광도는 Cary 50 분광측정기를 사용하여 412nm에서 측정한다. 흡광도 곡선은 유리된 SH 표준물질로서 2-머캅토에탄올(b-ME)의 희석물을 사용하여 플롯팅하고 단백질내 유리된 설프하이드릴 그룹의 농도는 샘플의 412nm에서의 흡광도로부터 측정한다.

[0962] b-ME 표준 스톡은 HPLC 등급의 물로 14.2M b-ME를 최종 농도 0.142mM로 연속 희석시켜 제조한다. 이어서 각각의 농도에 대해 3회 표준물을 제조한다. 항체는 아미콘 울트라 10,000 MWC0 원심분리 여과기(Millipore, cat# UFC801096, lot# L3KN5251)를 사용하여 10mg/ml로 농축시키고 완충액을 아달리무마브용 제제 완충액(5.57 mM 1염기성 인산나트륨, 8.69 mM 2염기성 인산나트륨, 106.69 mM NaCl, 1.07 mM 나트륨 시트레이트, 6.45 mM 시트르산, 66.68 mM 만니톨, pH 5.2, 0.1% (w/v) Tween)으로 대체시킨다. 당해 샘플을 20분동안 실온에서 진탕기상에서 혼합한다. 이어서 180 mL의 100 mM Tris 완충액, pH 8.1을 각각의 샘플 및 표준물에 첨가하고 이어서 10mM 인산 완충액(pH 8.1)중의 2mM DTNB의 300ml를 첨가한다. 완전히 혼합한 후, 샘플 및 표준물을 Cary 50 분광측정기상의 412nm에서의 흡광도에 대해 측정한다. 표준 곡선은 b-ME 표준물의 유리된 SH의 양 및 OD₄₁₂을 플롯팅함에 의해 수득한다. 샘플의 유리된 SH 함량은 블랭크 공제 후 당해 곡선을 기준으로 계산한다.

[0963] **약 양이온 교환 크로마토그래피**

[0964] 항체는 10 mM 인산나트륨, pH 6.0을 사용하여 0.1mg/ml로 희석시킨다. 하전 이중성은 WCX-10 ProPac 분석 칼럼(Dionex, cat# 054993, S/N 02722)을 갖는 시마즈 HPLC 시스템을 사용하여 분석한다. 당해 샘플은 80% 이동상 A(10mM 인산나트륨, pH 6.0) 및 20% 이동상 B(10mM 인산나트륨, 500mM NaCl, pH 6.0)중에서 칼럼상으로 로딩하고 분당 1.0ml의 유속으로 용출시킨다.

[0965] **올리고사카라이드 프로파일링**

[0966] 항체의 PNGase F 처리 후 방출된 올리고사카라이드는 2-아미노벤즈아미드 (2-AB) 표지화 시약을 사용하여 유도 체화한다. 형광 표지된 올리고사카라이드를 정상의 고성능 액체 크로마토그래피(NPHPLC)로 분리하고 사이한 형태의 올리고사카라이드를 공지된 표준물과의 체류시간 비교를 기초로 특징 분석한다.

[0967] 항체를 먼저 PNGaseF로 분해시켜 중쇄의 Fc 부분으로부터 N-연결된 올리고사카라이드를 절단한다. 당해 항체(200 mg)를 2 mL의 PNGase F 및 3 mL의 10% N-옥틸글루코시드와 함께 500mL의 에펜도르프 튜브에 첨가한다. 인산 완충식염수를 첨가하여 최종 용적이 60ml이 되게한다. 당해 샘플을 700RPM으로 설정된 에펜도르프 열혼합기중에서 37℃에서 밤새 항온처리한다. 아달리무마브 로트 AFP04C는 또한 대조군으로서 PNGase F로 분해시킨다.

[0968] PNGase F 처리 후, 샘플은 750RPM으로 설정된 에펜도르프 열혼합기에서 5분동안 95℃에서 항온처리하고 단백질을 침출시킴에 이어서 샘플을 2분동안 10,000 RPM에서 에펜도르프 원심분리기에 놓고 침전된 단백질을 침강시킨다. 올리고사카라이드를 함유하는 상등액을 500ml 에펜도르프 튜브로 옮기고 65℃에서 스피드-백에서 건조시킨다.

[0969] 올리고사카라이드를 제조원(Prozyme (cat# GKK-404, lot# 132026))으로부터 구입한 2AB 표지화 키트를 사용하여 2AB로 표지시킨다. 표지 시약은 제조업자의 지침에 따라 제조한다. 아세트산(150 mL, 키트로 제공됨)을 DMSO 바이엘(키트로 제공됨)에 첨가하고 용액을 피펫팅으로 수회 상승 하강시켜 혼합한다. 아세트산/DMSO 혼합물(100

mL)을 사용 직전에 2-AB 염료 바이알에 옮기고 염료가 완전히 용해될때까지 혼합한다. 이어서 염료 용액을 환원제의 바이알(키트로 제공됨)에 첨가하고 잘 혼합한다(표지화 시약). 표지화 시약(5 mL)을 각각의 건조된 올리고사카라이드 샘플 바이알에 첨가하고 완전히 혼합한다. 당해 반응 바이알을 반응 2시간동안 65℃에서 및 700 내지 800 RPM으로 설정된 에펜도르프 열혼합기에 놓는다.

[0970] 표지화 반응 후, 과량의 형광 염료를 제조원(Prozyme (cat# GKI -4726))으로부터 글리코클린 에스 카트릿지를 사용하여 제거한다. 샘플을 첨가하기 전에, 카트릿지를 1 m의 밀리-Q 물로 세척하고 이어서 1ml의 30% 아세트산 용액으로 5회 세척한다. 샘플 첨가하기 직전에, 1 mL의 아세토니트릴(Burdick and Jackson, cat# AH015-4)을 카트릿지에 첨가한다.

[0971] 모든 아세토니트릴이 카트릿지를 통과한 후, 샘플을 새로이 세척된 디스크 의 중앙에 점적하고 10분동안 디스크 상으로 흡수되도록 한다. 디스크를 1ml의 아세토니트릴로 세척함에 이어서 96% 아세토니트릴 1ml로 5회 세척한다. 카트릿지를 1.5mL 에펜도르프 튜브상에 놓고 2-AB 표지된 올리고사카라이드를 밀리 Q 물로 3회 세척(각 세척당 400ml)으로 용출시킨다.

[0972] 올리고사카라이드를 시마즈(Shimadzu) HPLC 시스템에 연결된 Glycosep N HPLC (cat# GKI-4728) 칼럼을 사용하여 분리한다. 시마즈 HPLC 시스템은 시스템 조절자, 탈기 장치, 이원 펌프, 샘플 냉각기가 있는 자동샘플채취기 및 형광 검출기로 이루어진다.

[0973] 승온에서의 안정성

[0974] 항체 완충액은 Amicon 초원심분리 여과기를 사용하는 5.57 mM 1염기성 인산나트륨, 8.69 mM 2염기성 인산나트륨, 106.69 mM NaCl, 1.07 mM 나트륨 시트레이트, 6.45 mM 시트르산, 66.68 mM 만니톨, 0.1% (w/v) Tween, pH 5.2; 또는 10 mM 히스티딘, 10 mM 메티오닌, 4% 만니톨, pH 5.9이다. 항체의 최종 농도는 적당한 완충액으로 2 mg/mL로 조정한다. 항체 용액은 이어서 여과 멸균하고 0.25 mL의 적정액을 멸균 조건하에 제조한다. 적정액을 1, 2 또는 3주동안 -80℃, 5℃, 25℃, 또는 40℃에서 방치한다. 항온처리 기간 말기에, 샘플은 크기 배제 크로마토그래피 및 SDS-PAGE로 분석한다.

[0975] 안정성 샘플은 환원 및 비환원 조건하에 SDS-PAGE로 분석한다. 사용되는 과정은 본원에 기재된 바와 동일하다. 당해 겔은 콜로이드성 블루 염색(Invitrogen cat# 46-7015, 46-7016)으로 염색시키고 배경이 청명해질때까지 Milli-Q 물로 탈염색시킨다. 염색된 겔을 이어서 Epson Expression 스캐너(model 1680, S/N DASX003641)를 사용하여 스캔한다. 보다 높은 민감성을 수득하기 위해, 동일한 겔을 실버 염색 키트 (Owl Scientific)를 사용하여 염색하고 제조업자에 의해 추천된 과정을 사용한다.

[0976] 실시예 1.2.2.3.C: 사람화된 모노클로날 항체 그 자체 또는 화학치료요법과 조합된 사람 암종 이종이식체의 성장에 대한 효능

[0977] 사람 암 세포는 조직 배양 플라스크에서 시험관내에서 99% 생존성, 85% 컨플루언스때까지 성장시킨다. 19 내지 25g의 SCID 암컷 또는 수컷 마우스의 귀에 태그하고 면도시킨다. 이어서 0일째에 마우스의 오른쪽 옆구리에 0.2ml의 2×10^6 사람 종양 세포 (1:1 매트릭셀)을 피하 접종하였다. 비히클(PBS), 사람화된 항체 및/또는 화학치료제의 투여(IP, Q3D/주)는 마우스를 평균 종양 용적이 대략 150 내지 200 mm³인 마우스의 별도의 케이지에 크기별로 일치시킨 후 개시하였다. 접종 후 대략 10일째에 개시하여 1주일에 2회 한쌍의 캘리퍼로 측정하고 종양 용적은 수학적식 $V = L \times W^2/2$ (V: 용적, mm³; L: 길이, mm; W: 너비, mm)에 따라 계산하였다. 종양 용적의 감소는 비히클 또는 이소타입 대조군 mAb만을 투여받은 동물에서의 종양과 비교하여 mAb 단독 또는 화학치료요법과 조합된 mAb로 처리된 동물에서 나타난다.

[0978] 실시예 1.4: DVD-Ig의 생성

[0979] 2개의 항원에 결합할 수 있는 DVD-Ig 분자는 2개의 모 모노클로날 항체, 즉, 본원에 기재된 바와 같이 선별된 사람 항원 A에 대한 항체 및 사람 항원 B에 대한 다른 항체를 사용하여 작제한다.

[0980] 실시예 1.4.1: 2개의 링커 길이를 갖는 DVD-Ig의 생성

[0981] 234번, 및 235번에서 돌연변이를 갖는 1μl의 Fc를 포함하는 불변 영역은 ADCC/CDC 이펙터 기능을 제거하기 위해 사용한다. 4개의 상이한 항-A/B DVD-Ig 작제물을 생성한다: 2개는 짧은 링커를 갖고 2개는 긴 링커를 갖고, 각

각은 2개의 상이한 도메인 배향: V_A-V_B-C 및 V_B-V_A-C 으로 있다(표 50 참조). 사람 C1/Ck 또는 CH1 도메인의 N-말단 서열 유래의 링커 서열은 다음과 같다:

[0982] DVDAB 작제물에 대해:

[0983] 경쇄(항-A가 λ 를 갖는 경우): 짧은 링커: QPKAAP; 긴 링커: QPKAAPSVTLFPP

[0984] 경쇄(항-A가 κ 를 갖는 경우): 짧은 링커: TVAAP; 긴 링커: TVAAPSVFIFPP

[0985] 중쇄(γ 1): 짧은 링커: ASTKGP; 긴 링커: ASTKGPSVFPLAP

[0986] DVDBA 작제물에 대해:

[0987] 경쇄(항-B가 λ 를 갖는 경우): 짧은 링커: QPKAAP; 긴 링커: QPKAAPSVTLFPP

[0988] 경쇄(항-B가 κ 를 갖는 경우): 짧은 링커: TVAAP; 긴 링커: TVAAPSVFIFPP

[0989] 중쇄(γ 1): 짧은 링커: ASTKGP; 긴 링커: ASTKGPSVFPLAP

[0990] 중쇄 및 경쇄 작제물은 pBOS 발현 벡터에 서브클로닝하고 COS 세포에서 발현시킴에 이어서 단백질 A 크로마토그래피로 정제한다. 정제된 물질은 SDS-PAGE 및 SEC 분석에 적용한다.

[0991] 표 50은 각각 항-A/B DVD-Ig 단백질을 발현하기 위해 사용되는 중쇄 및 경쇄를 기재한다.

표 50

항-A/B DVD-Ig 작제물

DVD-Ig 단백질	중쇄 작제물	경쇄 작제물
DVDABSL	DVDABHC-SL	DVDABLC-SL
DVDABLL	DVDABHC-LL	DVDABLC-LL
DVDBASL	DVDBAHC-SL	DVDBALC-SL
DVDBALL	DVDBAHC-LL	DVDBALC-LL

[0992]

[0993] **실시예 1.4.2: DVDABSL 및 DVDABLL에 대한 DNA 작제물의 분자 클로닝**

[0994] 중쇄 작제물 DVDABHC-LL 및 DVDABHC-SL를 제조하기 위해, A 항체의 VH 도메인을 특이적 프라이머(3' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 링커 서열을 포함한다)를 사용하여 PCR 증폭시키고; B 항체의 VH 도메인은 특이적 프라이머(5' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 서열을 포함한다)를 사용하여 증폭시킨다. PCR 반응 둘다는 표준 PCR 기술 및 과정에 따라 수행한다. 2개의 PCR 생성물은 겔 정제하고 후속 중첩 PCR 반응에 대해 중첩 주형으로서 함께 사용한다. 중첩 PCR 생성물은 표준 상동성 제조법 방법을 사용함에 의해 Srf I 및 Sal I 이중 분해된 pBOS-hC γ 1, z 비-a 포유동물 발현 벡터(Abbott)에 서브클로닝한다.

[0995] 경쇄 작제물 DVDABLC-LL 및 DVDABLC-SL를 제조하기 위해, A 항체의 VL 도메인을 특이적 프라이머(3' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 링커 서열을 포함한다)를 사용하여 PCR 증폭시키고; B 항체의 VL 도메인은 특이적 프라이머(5' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 서열을 포함한다)를 사용하여 증폭시킨다. PCR 반응 둘다는 표준 PCR 기술 및 과정에 따라 수행한다. 2개의 PCR 생성물은 겔 정제하고 표준 PCR 조건하에서 후속 중첩 PCR 반응에 대해 중첩 주형으로서 함께 사용한다. 중첩 PCR 생성물은 표준 상동성 제조법 방법을 사용함에 의해 Srf I 및 Sal I 이중 분해된 pBOS-hCk 포유동물 발현 벡터(Abbott)에 서브클로닝한다. 유사한 방법을 사용하여 하기에 기재된 바와 같은 DVDBASL 및 DVDBALL을 제조한다:

[0996] **실시예 1.4.3: DVDBASL 및 DVDBALL에 대한 DNA 작제물의 분자 클로닝**

[0997] 중쇄 작제물 DVDBAHC-LL 및 DVDBAHC-SL를 제조하기 위해, B 항체의 VH 도메인을 특이적 프라이머(3' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 링커 서열을 포함한다)를 사용하여 PCR 증폭시키고; A 항체의 VH 도메인

은 특이적 프라이머(5' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧고/긴 서열을 포함한다)를 사용하여 증폭시킨다. PCR 반응 둘다는 표준 PCR 기술 및 과정에 따라 수행한다. 2개의 PCR 생성물은 겔 정제하고 표준 PCR 조건을 사용하여 후속 중첩 PCR 반응에 대해 중첩 주형으로서 함께 사용한다. 중첩 PCR 생성물은 표준 상동성 제조합 방법을 사용함에 의해 Srf I 및 Sal I 이중 분해된 pBOS-hC γ 1,z 비-a 포유동물 발현 벡터(Abbott)에 서브클로닝한다.

[0998] 경쇄 작제물 DVDBALC-LL 및 DVDBALC-SL를 제조하기 위해, B 항체의 VL 도메인을 특이적 프라이머(3' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧은/긴 링커 서열을 포함한다)를 사용하여 PCR 증폭시키고; A 항체의 VL 도메인은 특이적 프라이머(5' 프라이머는 각각 SL/LL 작제물에 대해 짧고/긴 서열을 포함한다)를 사용하여 증폭시킨다. PCR 반응 둘다는 표준 PCR 기술 및 과정에 따라 수행한다. 2개의 PCR 생성물은 겔 정제하고 표준 PCR 조건을 사용하여 후속 중첩 PCR 반응에 대해 중첩 주형으로서 함께 사용한다. 중첩 PCR 생성물은 표준 상동성 제조합 방법을 사용함에 의해 Srf I 및 Sal I 이중 분해된 pBOS-hCk 포유동물 발현 벡터(Abbott)에 서브클로닝한다.

[0999] 실시예 1.4.4: 추가 DVD-Ig의 작제 및 발현

[1000] 실시예 1.4.4.1: DVD-Ig 벡터 작제물의 제조

[1001] DVD-Ig로의 혼입을 위한, 특이적 항원 또는 이의 에피토프를 인지하는 특이적 항체에 대한 모 항체 아미노산 서열은 상기된 바와 같이 하이브리도마를 제조함에 의해 수득될 수 있거나 공지된 항체 단백질 또는 핵산을 서열 분석함에 의해 수득될 수 있다. 추가로 공지된 서열은 문헌으로부터 수득될 수 있다. 당해 서열은 세포에서의 발현을 위해 표준 DNA 합성 또는 증폭 기술을 사용하여 핵산을 합성하고 목적하는 항체 단편을 발현 벡터로 어셈블리하기 위해 사용될 수 있다.

[1002] 예를 들어, 핵산 코돈은 아미노산 서열로부터 측정하고 올리고뉴클레오타이드 DNA는 제조원(Blue Heron Biotechnology, Inc. (www.blueheronbio.com) Bothell, WA USA)에 의해 합성하였다. 올리고뉴클레오타이드는 플라스미드 벡터에 클로닝되고 서열 입증된 300 내지 2,000 염기쌍 이본쇄 DNA 단편으로 어셈블리하였다. 클로닝된 단편은 효소 과정을 사용하여 어셈블리하여 완전한 유전자를 수득하고 발현 벡터에 서브클로닝한다(문헌참조: 7,306,914; 7,297,541 ; 7,279,159; 7,150,969; 20080115243; 20080102475; 20080081379; 20080075690; 20080063780; 20080050506; 20080038777; 20080022422; 20070289033; 20070287170; 20070254338; 20070243194; 20070225227; 20070207171; 20070150976; 20070135620; 20070128190; 20070104722; 20070092484; 20070037196; 20070028321; 20060172404; 20060162026; 20060153791; 20030215458; 20030157643).

[1003] pHybE 벡터 그룹(US 특허원 제61/021,282호)은 모 항체 및 DVD-Ig 클로닝을 위해 사용하였다. pJP183로부터 유래된 V1; pHybE-hC γ 1,z,non-a V2는 야생형 불변 영역을 갖는 항체 및 DVD 중쇄의 클로닝을 위해 사용하였다. pJP191로부터 유래된 V2; pHybE-hCk V2는 카파 불변 영역을 갖는 항체 및 DVD 경쇄의 클로닝을 위해 사용하였다. pJP192로부터 유래된 V3; pHybE-hC1 V2는 람다 불변 영역을 갖는 항체 및 DVD 경쇄의 클로닝을 위해 사용하였다. 람다 시그널 펩타이드 및 카파 불변 영역으로 구성된 V4는 람다-카파 하이브리드 V 도메인을 갖는 DVD 경쇄 클로닝을 위해 사용하였다. 카파 시그널 펩타이드 및 람다 불변 영역으로 구성된 V5는 카파-람다 하이브리드 V 도메인을 갖는 DVD 경쇄의 클로닝을 위해 사용하였다. pJP183로부터 유래된 V7; pHybE-hC γ 1,z,non-a V2는 (234, 235 AA) 돌연변이 불변 영역을 갖는 항체 및 DVD 중쇄의 클로닝을 위해 사용하였다.

[1004] 표 51에 따라, 다수의 벡터는 모 항체 및 DVD-Ig VH 및 VL 쇄의 클로닝에 사용하였다.

표 51

모 항체 및 DVD-Ig을 클로닝하는데 사용된 벡터

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
AB001	V1	V2
AB002	V1	V2
AB003	V1	V2
AB004	V1	V2
AB005	V1	V2
AB006	V1	V2
AB007	V1	V3
AB008	V1	V2
AB009	V1	V2
AB010	V1	V3
AB011	V1	V2
AB012	V1	V2

[1005]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
AB013	V1	V2
AB014	V1	V2
AB015	V1	V2
AB016	V1	V2
AB033	V1	V2
AB034	V1	V2
AB035	V1	V2
AB039	V1	V2
AB047	V1	V2
AB062	V1	V2
AB063	V1	V2
AB067	V7	V3
AB069	V1	V2
AB070	V1	V2
AB071	V7	V2
AB072	V1	V2
AB073	V1	V3
AB074	V1	V2
AB075	V1	V3
AB077	V1	V2
AB079	V1	V2
AB080	V1	V2
DVD001	V1	V2
DVD002	V1	V2
DVD003	V1	V2
DVD004	V1	V2
DVD005	V1	V5
DVD006	V1	V4
DVD007	V1	V2
DVD008	V1	V2
DVD009	V1	V2
DVD010	V1	V2
DVD011	V1	V2
DVD012	V1	V2
DVD013	V1	V2
DVD014	V1	V2
DVD015	V1	V2
DVD016	V1	V2
DVD017	V1	V2
DVD018	V1	V2
DVD019	V1	V5
DVD020	V1	V4
DVD021	V1	V2
DVD022	V1	V2
DVD023	V1	V2
DVD024	V1	V2
DVD025	V1	V2

[1006]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD026	V1	V2
DVD027	V1	V2
DVD028	V1	V2
DVD029	V1	V5
DVD030	V1	V4
DVD031	V1	V2
DVD032	V1	V2
DVD033	V1	V2
DVD034	V1	V2
DVD035	V1	V2
DVD036	V1	V2
DVD037	V1	V2
DVD038	V1	V2
DVD039	V1	V2
DVD040	V1	V2
DVD041	V1	V5
DVD042	V1	V4
DVD043	V1	V2
DVD044	V1	V2
DVD045	V1	V2
DVD046	V1	V2
DVD047	V1	V2
DVD048	V1	V2
DVD049	V1	V2
DVD050	V1	V2
DVD073	V1	V2
DVD074	V1	V2
DVD075	V1	V2
DVD076	V1	V2
DVD077	V1	V2
DVD078	V1	V2
DVD079	V1	V2
DVD080	V1	V2
DVD081	V1	V2
DVD082	V1	V2
DVD083	V1	V2
DVD084	V1	V2
DVD085	V1	V2
DVD086	V1	V2
DVD087	V1	V2
DVD088	V1	V2
DVD089	V1	V2
DVD090	V1	V2
DVD091	V1	V2
DVD092	V1	V2
DVD093	V1	V2
DVD094	V1	V2

[1007]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD107	V1	V2
DVD108	V1	V2
DVD131	V1	V2
DVD132	V1	V2
DVD135	V1	V2
DVD136	V1	V2
DVD137	V1	V2
DVD138	V1	V2
DVD139	V1	V2
DVD140	V1	V2
DVD141	V1	V2
DVD142	V1	V2
DVD143	V1	V2
DVD144	V1	V2
DVD257	V1	V2
DVD258	V1	V2
DVD259	V1	V2
DVD260	V1	V2
DVD299	V1	V2
DVD300	V1	V2
DVD301	V1	V2
DVD302	V1	V2
DVD303	V1	V2
DVD304	V1	V2
DVD305	V1	V2
DVD306	V1	V2
DVD307	V1	V2
DVD308	V1	V2
DVD309	V1	V2
DVD310	V1	V2
DVD385	V1	V2
DVD386	V1	V2
DVD387	V7	V2
DVD388	V1	V2
DVD389	V1	V2
DVD390	V1	V2
DVD391	V7	V2
DVD392	V1	V2
DVD393	V1	V2
DVD394	V1	V2
DVD395	V1	V2
DVD396	V1	V2
DVD397	V1	V2
DVD398	V1	V2
DVD399	V1	V2
DVD400	V1	V2
DVD401	V1	V2

[1008]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD402	V1	V2
DVD403	V1	V2
DVD404	V1	V2
DVD405	V1	V2
DVD406	V1	V2
DVD407	V1	V2
DVD408	V1	V2
DVD409	V1	V4
DVD410	V1	V5
DVD411	V1	V4
DVD412	V1	V5
DVD413	V1	V4
DVD414	V7	V5
DVD415	V1	V4
DVD416	V1	V5
DVD417	V1	V4
DVD418	V7	V5
DVD419	V1	V4
DVD420	V1	V5
DVD421	V1	V4
DVD422	V1	V5
DVD423	V1	V4
DVD424	V1	V5
DVD441	V1	V2
DVD442	V1	V2
DVD443	V1	V2
DVD444	V1	V2
DVD445	V1	V2
DVD446	V1	V2
DVD447	V1	V2
DVD448	V1	V2
DVD449	V1	V2
DVD450	V1	V2
DVD451	V7	V2
DVD452	V7	V2
DVD453	V1	V2
DVD454	V1	V2
DVD455	V1	V2
DVD456	V1	V2
DVD457	V7	V2
DVD458	V7	V2
DVD459	V1	V2
DVD460	V1	V2
DVD461	V1	V2
DVD462	V1	V2
DVD463	V1	V2
DVD464	V1	V2

[1009]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD465	V1	V2
DVD466	V1	V2
DVD467	V1	V2
DVD468	V1	V2
DVD469	V1	V2
DVD470	V1	V2
DVD471	V7	V2
DVD472	V1	V2
DVD473	V1	V2
DVD474	V1	V2
DVD475	V1	V2
DVD476	V1	V2
DVD477	V7	V2
DVD478	V1	V2
DVD479	V1	V2
DVD480	V1	V2
DVD481	V1	V2
DVD482	V1	V2
DVD483	V1	V2
DVD484	V1	V2
DVD485	V1	V2
DVD486	V1	V2
DVD487	V1	V2
DVD488	V1	V2
DVD489	V7	V2
DVD490	V1	V2
DVD491	V1	V2
DVD492	V1	V2
DVD493	V1	V2
DVD494	V1	V2
DVD495	V1	V2
DVD496	V1	V2
DVD497	V1	V2
DVD498	V1	V2
DVD499	V1	V2
DVD500	V1	V2
DVD501	V1	V2
DVD502	V1	V2
DVD503	V1	V2
DVD504	V1	V2
DVD505	V1	V2
DVD506	V1	V2
DVD507	V7	V2
DVD508	V1	V2
DVD509	V1	V2
DVD510	V1	V2
DVD511	V1	V4

[1010]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD512	V7	V5
DVD513	V1	V4
DVD514	V1	V5
DVD515	V1	V4
DVD516	V1	V5
DVD517	V1	V4
DVD518	V1	V5
DVD519	V1	V4
DVD520	V1	V5
DVD521	V7	V4
DVD522	V7	V5
DVD523	V1	V4
DVD524	V1	V5
DVD525	V1	V4
DVD526	V1	V5
DVD527	V1	V4
DVD528	V1	V5
DVD529	V1	V4
DVD530	V7	V5
DVD531	V1	V4
DVD532	V1	V5
DVD533	V7	V4
DVD534	V7	V5
DVD535	V1	V2
DVD536	V1	V2
DVD537	V1	V2
DVD538	V1	V2
DVD539	V1	V2
DVD540	V1	V2
DVD541	V1	V2
DVD542	V1	V2
DVD543	V1	V2
DVD544	V1	V2
DVD545	V1	V2
DVD546	V1	V2
DVD547	V1	V2
DVD548	V1	V2
DVD549	V1	V2
DVD550	V1	V2
DVD551	V1	V2
DVD552	V1	V2
DVD553	V1	V2
DVD554	V1	V2
DVD555	V1	V2
DVD556	V1	V2
DVD557	V1	V2
DVD558	V1	V2

[1011]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD559	V1	V2
DVD560	V1	V2
DVD561	V1	V2
DVD562	V1	V2
DVD563	V1	V2
DVD564	V1	V2
DVD565	V1	V2
DVD566	V1	V2
DVD567	V1	V2
DVD568	V1	V2
DVD569	V1	V2
DVD570	V1	V2
DVD571	V1	V2
DVD572	V1	V2
DVD573	V1	V2
DVD574	V1	V2
DVD575	V1	V2
DVD576	V1	V2
DVD577	V1	V2
DVD578	V1	V2
DVD579	V1	V2
DVD580	V1	V2
DVD581	V1	V2
DVD582	V1	V2
DVD583	V1	V2
DVD584	V1	V2
DVD585	V1	V2
DVD586	V1	V2
DVD587	V1	V2
DVD588	V1	V2
DVD589	V1	V2
DVD590	V1	V2
DVD591	V1	V2
DVD592	V1	V2
DVD593	V1	V2
DVD594	V1	V2
DVD595	V1	V2
DVD596	V1	V2
DVD597	V1	V2
DVD598	V1	V2
DVD599	V1	V2
DVD600	V1	V2
DVD601	V1	V2
DVD602	V1	V2
DVD603	V1	V4
DVD604	V1	V5
DVD605	V1	V4

[1012]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD606	V1	V5
DVD607	V1	V4
DVD608	V1	V5
DVD609	V1	V4
DVD610	V1	V5
DVD611	V1	V2
DVD612	V1	V2
DVD613	V1	V2
DVD614	V1	V2
DVD615	V1	V2
DVD616	V1	V2
DVD625	V1	V2
DVD626	V1	V2
DVD627	V1	V2
DVD628	V1	V2
DVD629	V1	V2
DVD630	V1	V2
DVD631	V1	V2
DVD632	V1	V2
DVD641	V1	V2
DVD642	V1	V2
DVD643	V1	V2
DVD644	V1	V2
DVD645	V1	V2
DVD646	V1	V2
DVD647	V1	V2
DVD648	V1	V2
DVD649	V1	V2
DVD650	V1	V2
DVD651	V1	V2
DVD652	V1	V2
DVD653	V1	V2
DVD654	V1	V2
DVD655	V1	V2
DVD656	V1	V2
DVD657	V1	V2
DVD658	V1	V2
DVD659	V1	V2
DVD660	V1	V2
DVD661	V1	V2
DVD662	V1	V2
DVD663	V1	V2
DVD664	V1	V2
DVD665	V1	V2
DVD666	V1	V2
DVD667	V1	V2
DVD668	V1	V2

[1013]

ID	중쇄 벡터	경쇄 벡터
DVD669	V1	V2
DVD670	V1	V2
DVD671	V1	V2
DVD672	V1	V2
DVD673	V1	V2
DVD674	V1	V2
DVD675	V1	V2
DVD676	V1	V2
DVD677	V1	V2
DVD678	V1	V2
DVD679	V1	V2
DVD680	V1	V2
DVD681	V1	V2
DVD682	V1	V2
DVD683	V1	V2
DVD684	V1	V2
DVD685	V1	V2
DVD686	V1	V2
DVD687	V1	V2
DVD688	V1	V2
DVD689	V1	V2
DVD690	V1	V2
DVD691	V1	V2
DVD692	V1	V2
DVD693	V1	V2
DVD694	V1	V2
DVD709	V1	V2
DVD710	V1	V2
DVD711	V1	V2
DVD712	V1	V2

[1014]

[1015]

실시예 1.4.4.2: 293 세포에서 형질감염 및 발현

[1016]

DVD-Ig 단백질의 제조를 위해, DVD-Ig 벡터 작제물을 293 세포로 형질감염시킨다. 사용된 293 일시적 형질감염 절차는 Durocher et al.(200) Nucleic Acids Res. 30(2):E9 및 Pham et al.(2005) Biotech, Bioengineering 90(3):332-44에 공개된 방법의 변형이다. 형질감염에 사용된 시약으로는 하기가 포함된다:

[1017]

- 130rpm, 37°C 및 5% CO₂로 설정된 습한 항온처리기 내의 일회용 Erlenmeyer 플라스크에서 배양된 HEK 293-6E 세포(EBNA1을 안정하게 발현하는 사람 배아 신장 세포주; National Research Council Canada로부터 획득함).

[1018]

- 배양 배지: FreeStyle 293 발현 배지(Invitrogen 12338-018) + 25 µg/mL Geneticin(G418)(Invitrogen 10131-027) 및 0.1% Pluronic F-68(Invitrogen 24040-032).

[1019]

- 형질감염 배지: FreeStyle 293 발현 배지 + 10mM HEPES(Invitrogen 15630-080).

[1020]

- 폴리에틸렌이민(PEI) 스톡: 1mg/mL 멸균 스톡 용액, pH 7.0, 직쇄상 25kDa PEI(Polysciences)를 이용하여 제조되고, -15°C 미만에서 저장함.

[1021]

- 트립톤 공급 배지: FreeStyle 293 발현 배지 중의 트립톤 N1(Organotechnie, 19554)의 5% w/v 멸균 스톡

[1022]

형질감염을 위한 세포 제조: 형질감염시키기 약 2 내지 4시간 전에, 원심분리에 의해 HEK 293-6E 세포를 수거하고, 세포 농도가 mL당 약 1백만 생세포가 되도록 배양 배지에 재현탁시킨다. 각각의 형질감염에 대하여, 40mL의 세포 현탁액을 일회용 250-mL Erlenmeyer 플라스크로 이동시키고, 2 내지 4시간 동안 항온처리하였다.

[1023]

형질감염: 형질감염 배지 및 PEI 스톡을 실온(RT)으로 예열한다. 각각의 형질감염에 대하여, 25 µg의 플라스미드 DNA 및 50 µg/mL 폴리에틸렌이민(PEI)을 5mL의 형질감염 배지에서 합하고, 실온에서 15 내지 20분 동안 항온처리하여 DNA:PEI 복합체가 형성되도록 한다. BR3-Ig 형질감염을 위해, 각 형질감염에 대해 25 µg의 BR3-Ig 플라스미드를 사용한다. 각각의 5-mL DNA:PEI 복합체 혼합물을 사전에 제조된 40-mL 배양액에 첨가하고, 130rpm, 37°C 및 5% CO₂로 설정된 습한 항온처리기에 다시 넣는다. 20 내지 28시간 후, 5mL의 트립톤 공급 배지를 각각의 형질감염에 대해 첨가하고, 6일 동안 배양을 지속한다.

[1024]

표 52는 293 세포에서 리터당 밀리그램으로서 나타낸 모 항체 또는 DVD-Ig 작제물의 수율을 포함한다.

표 52

293 세포에서의 모 항체 및 DVD-Ig 작제물의 일시적 발현 수율

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	발현 수율 (mg/L)
AB006	CD-19		9.4
AB001	CD-20		90.2
DVD001	CD-20	CD-19	5.8
DVD002	CD-19	CD-20	2.4
AB001	CD-20		90.2
AB002	CD-3		67.2
DVD003	CD-20	CD-3	4.2
DVD004	CD-3	CD-20	7.4

[1025]

모 항체 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	발현 수율 (mg/L)
AB007	CD-80		9.6
AB001	CD-20		90.2
DVD005	CD-20	CD-80	35.4
DVD006	CD-80	CD-20	43.4
AB008	CD-22		50
AB001	CD-20		90.2
DVD007	CD-20	CD-22	0.8
DVD008	CD-22	CD-20	0.22
AB009	CD-40		36.6
AB001	CD-20		90.2
DVD009	CD-20	CD-40	2.6
DVD010	CD-40	CD-20	8
AB002	CD-3		67.2
AB004	HER-2		108.2
DVD011	CD-3	HER-2	30.6
DVD012	HER-2	CD-3	74
AB002	CD-3		67.2
AB006	CD-19		9.4
DVD013	CD-3	CD-19	12.4
DVD014	CD-19	CD-3	7.2
AB033	EGFR		44.4
AB004	HER-2		108.2
DVD015	EGFR	HER-2	42.2
DVD016	HER-2	EGFR	17
AB002	CD-3		67.2
AB033	EGFR		44.4
DVD017	EGFR	CD-3	9.6
DVD018	CD-3	EGFR	4
AB033	EGFR		44.4
AB011	IGF1R		28.5
DVD021	EGFR	IGF1R	10.4
DVD022	IGF1R	EGFR	17.8
AB005	RON		67.4
AB033	EGFR		44.4
DVD024	RON	EGFR	19.2
DVD023	EGFR	RON	17.8
AB033	EGFR		44.4
AB012	HGF		22.8
DVD025	EGFR	HGF	5.8
DVD026	HGF	EGFR	2.2
AB004	HER-2		108.2
AB010	IGF1,2		38.6
DVD029	HER-2	IGF1,2	74.4
DVD030	IGF1,2	HER-2	26.8
AB004	HER-2		108.2
AB011	IGF1R		28.5
DVD031	HER-2	IGF1R	95

[1026]

모 항제 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	발현 수율 (mg/L)
DVD032	IGF1R	HER-2	41.4
AB005	RON		67.4
AB012	HGF		22.8
DVD033	RON	HGF	29.4
DVD034	HGF	RON	7.8
AB014	VEGF		52.4
AB033	EGFR		44.4
DVD035	VEGF	EGFR	6.4
DVD036	EGFR	VEGF	5.4
AB014	VEGF		52.4
AB004	HER-2		108.2
DVD037	VEGF	HER-2	43.4
DVD038	HER-2	VEGF	41.2
AB001	CD-20		57
AB014	VEGF		52.4
DVD039	VEGF	CD-20	0.22
DVD040	CD-20	VEGF	0.48
AB014	VEGF		52.4
AB010	IGF1,2		38.6
DVD041	VEGF	IGF1,2	39.4
DVD042	IGF1,2	VEGF	8.8
AB015	DLL-4		57.6
AB014	VEGF		52.4
DVD044	DLL4	VEGF	5.4
DVD043	VEGF	DLL4	17.4
AB014	VEGF		52.4
AB012	HGF		22.8
DVD045	VEGF	HGF	4
DVD046	HGF	VEGF	1.4
AB005	RON		67.4
AB014	VEGF		52.4
DVD048	RON	VEGF	14
DVD047	VEGF	RON	18
AB014	VEGF		52.4
AB016	NRP1		114.6
DVD049	VEGF	NRP1	13
DVD050	NRP1	VEGF	27.2
AB015	DLL-4		57.6
AB047	PlGF		23.6
DVD257	DLL4	PlGF	31.2
DVD258	PlGF	DLL4	21
AB014	VEGF		52.4
AB047	PlGF		23.6
DVD259	VEGF	PlGF	2.2
DVD260	PlGF	VEGF	7.8
AB062	ErbB3		24.6
AB033	EGFR		44.4

[1027]

모 항제 또는 DVD-Ig ID	N-말단 가변 도메인 (VD)	C-말단 가변 도메인 (VD)	발현 수율 (mg/L)
DVD299	ErbB3	EGFR	4.2
DVD300	EGFR	ErbB3	1.6
AB063	ErbB3		37.8
AB033	EGFR		44.4
DVD305	ErbB3	EGFR	5.6
DVD306	EGFR	ErbB3	11.2

[1028]

[1029]

모든 DVD는 293 세포에서 잘 발현하였다. DVD는 단백질 A 칼럼에 대해 용이하게 정제될 수 있다. 대부분의 경우, >5 mg/L 정제된 DVD-Ig는 293 세포의 상등액으로부터 용이하게 수득될 수 있다.

표 53

293 세포에서의 VEGF/DLL4 DVD-Ig 작제물의 일시적 발현 수율

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	발현 수율 (mg/L)
DVD043	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	17.4
DVD044	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	5.4
DVD469	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	1.6
DVD470	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	9.2
DVD475	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	6.2
DVD476	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	18.2
DVD481	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	0.9
DVD482	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	16.8
DVD467	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	2.4
DVD468	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	83.6
DVD473	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	1.8
DVD474	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	67.8
DVD479	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	0.8
DVD480	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	70.2
DVD485	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	2.6
DVD486	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	62.6
DVD465	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	22.4
DVD466	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 1)	2.7
DVD471	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	10.6
DVD472	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 1)	1.4
DVD477	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	18.2
DVD478	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 1)	3.2
DVD483	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	13.6
DVD484	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 1)	2.4
DVD441	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	9.2
DVD442	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	4.4
DVD447	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	9.2
DVD448	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	2.8
DVD453	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	5.0
DVD454	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	5.4
DVD459	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	12.0
DVD460	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	4.6
DVD445	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	40.0
DVD446	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	29.8
DVD451	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	35.0
DVD452	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	18.0
DVD457	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	46.8
DVD458	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	29.6
DVD463	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	37.6

[1030]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	발현 수율 (mg/L)
DVD464	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	11.0
DVD443	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	40.4
DVD444	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 2)	1.1
DVD449	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	31.6
DVD450	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 2)	0.7
DVD455	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	62.6
DVD456	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 2)	1.8
DVD461	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	42.0
DVD462	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 2)	1.0
DVD511	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	7.8
DVD512	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	9.0
DVD517	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	8.2
DVD518	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	0.3
DVD523	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	9.4
DVD524	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	3.2
DVD529	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	12.4
DVD530	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	3.0
DVD515	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	24.0
DVD516	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	58.6
DVD521	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	43.4
DVD522	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	43.4
DVD527	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	33.0
DVD528	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	55.6
DVD533	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	40.8
DVD534	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	24.8
DVD513	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	29.6
DVD514	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 3)	2.0
DVD519	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	9.0
DVD520	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 3)	1.0
DVD525	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	26.8
DVD526	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 3)	1.2
DVD531	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	20.2
DVD532	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 3)	1.6
DVD487	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	2.1
DVD488	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	6.6
DVD493	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	10.4
DVD494	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	0.4
DVD499	VEGF (서열 1)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	12.2
DVD500	VEGF (서열 1)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	7.4
DVD505	VEGF (서열 1)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	6.2
DVD506	VEGF (서열 1)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	4.0
DVD491	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	18.2
DVD492	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	54.6
DVD497	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	8.6
DVD498	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	28.0
DVD503	VEGF (서열 2)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	20.0
DVD504	VEGF (서열 2)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	49.0

[1031]

DVD ID	서열 ID	위치	HC 링커	LC 링커	다른 DVD 도메인	발현 수율 (mg/L)
DVD509	VEGF (서열 2)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	14.2
DVD510	VEGF (서열 2)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	28.8
DVD489	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	14.8
DVD490	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	짧은	DLL4 (서열 4)	2.4
DVD495	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	4.8
DVD496	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	긴	DLL4 (서열 4)	0.6
DVD501	VEGF (서열 3)	C-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	20.2
DVD502	VEGF (서열 3)	N-말단	긴	짧은	DLL4 (서열 4)	0.9
DVD507	VEGF (서열 3)	C-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	5.8
DVD508	VEGF (서열 3)	N-말단	짧은	긴	DLL4 (서열 4)	0.7

[1032]

[1033]

모든 DVD는 293 세포에서 잘 발현하였다. DVD는 단백질 A 칼럼에 대해 용이하게 정제될 수 있다. 대부분의 경우, >5 mg/L 정제된 DVD-Ig는 293 세포의 상등액으로부터 용이하게 수득될 수 있다.

[1034]

실시예 1.4.5: A/B DVD-Ig의 특성 분석 및 선두 선별

[1035] 항-A/B DVD-Ig의 결합 친화성은 단백질 A 및 단백질 B 둘다에 대해 분석한다. DVD-Ig의 4가 성질은 바이아코어 상의 다중 결합 연구에 의해 조사한다. 한편, 단백질 A 및 단백질 B에 대한 DVD-Ig의 중화성 효능은 각각 본원에 기재된 바와 같이 생분석에 의해 평가한다. 본래의 모 mAb의 친화성 및 효능을 최상으로 보유하는 DVD-Ig 분자는 각각 mAb에 대해 본원에 기재된 바와 같이 면밀한 물리화학적 및 생분석적(랫트 PK) 특성 분석을 위해 선별한다. 일련의 분석을 기초로, 최종 선두 DVD-Ig는 CHO 안정한 세포주 개발 단계로 진행시키고 CHO-유래 물질은 시노물구스 원숭이 및 및 예비 제형 활성에서 안정성, 약리역학적 및 효능 연구에 사용한다.

[1036] 실시예 2: 이원 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig)의 생성 및 특징 분석

[1037] 공지된 아미노산 서열을 갖는 모 항체를 사용하는 이원 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig)은 DVD-Ig 가변 중쇄 및 DVD-Ig 가변 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 단편을 합성하고 당해 단편을 실시예 1.4.4.1에 따라 pHybC-D2 벡터로 클로닝하여 제조하였다. DVD-Ig 작제물을 실시예 1.4.4.2에 기재된 바와 같이 클로닝시키고 293 세포에서 발현시켰다. DVD-Ig 단백질은 표준 방법에 따라 정제하였다. 기능적 특성 분석은 지적된 바와 같이 실시예 1.1.1 및 1.1.2에 기재된 방법에 따라 측정하였다. 본 발명의 DVD-Ig에 대한 DVD-Ig VH 및 VL 채는 하기에 제공된다.

[1038] 실시예 2.1: CD-20 및 CD-19 DVD-Ig의 생성

표 54

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
112	DVD001H	AB001VH	AB006VH	QVQLQPGAEIVKPGASVKMSCKASCYFTTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGP QVQLQSGAEIVR PGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGGLEWIG GQIWPNGDNTYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQL SSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGT SVTVSS
113	DVD001L	AB001VL	AB006VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPIYATSNLAGVVPVRFSGSGSGTSY SLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEI KR TVAAP DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQ VDYDGDSTYNWYQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP PRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTED PWTFGGGTKLEIKR
114	DVD002H	AB006VH	AB001VH	QVQLQSGAEIVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWM WVKRPGGLEWIGQIWPNGDNTYNGKFKGKATL TADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGSTVTVSS ASTKGP QVQLQPGAE LVKPGASVKMSCKASGYFTTSYNMHWVKQTPGRGL EWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGT TVTVA
115	DVD002L	AB006VL	AB001VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQVDYDGD SYLNWYQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGG TKLEIKR TVAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMT CRASSSVSYIHWQKPGSSPKPIYATSNLAGVVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSN PPTFGGGTKLEIKR

[1039]

[1040] 실시예 2.2: CD-29 및 CD-3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 55

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
116	DVD003H	AB001VH	AB002VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQPGAEVLVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNVWGAGTTVTVSA AATKGP QVQLQQSGAELAR PGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGGLWIGI NYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVS S
117	DVD003L	AB001VL	AB002VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSY SLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEI KR TVAAP QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTCRASS SVSYNMWYQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSG SGSGTSYSLTISSEADAATYYCQWSSNPLTFG SGTKLEINR
118	DVD004H	AB002VH	AB001VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGIYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS AATKGP QVQLQQPGAEVLKPG ASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGI IYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS A
119	DVD004L	AB002VL	AB001VL	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTCRASSSVSYNMWY QKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSEADAATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEI NR TVAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASS SVSYIHWQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSG SGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFG GGTKLEIKR

[1041]

[1042]

실시예 2.3: CD-20 및 CD-80 DVD-Ig의 생성

표 56

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
120	DVD005H	AB001VH	AB007VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQPGAEVLVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNVWGAGTTVTVSA AATKGP QVQLQESGGLVK PSETLSLTCAVSGGSISSGYGWGIRQPPGKGLW IGSYFYSSSGNTYINPISLKSQVTISTDTSKNQFSLK LNSMTAADTAVYVCVRDLFSVVGMYNNWFDVWG PGVLTVSS
121	DVD005L	AB001VL	AB007VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSY SLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEI KR TVAAP ESALTQPPSVSGAPGQKVTISCTGSTN IGGYDLHWYQQLPGTAPKLLIYDINKRPSGISDRF SGSKGTAASLAITGLQTEDEADYYCQSYDSSLNA QVFGGGTRLTVLG
122	DVD006H	AB007VH	AB001VH	QVQLQESGGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSGYGW GWIRQPPGKGLWIGSYFYSSSGNTYINPISLKSQVT ISTDTSKNQFSLKLNMTAADTAVYVCVRDLFSV VGMVYNNWFDVWGPGLVTVSS AATKGP OVQLQPP GAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWG AGTTVTVSA
123	DVD006L	AB007VL	AB001VL	ESALTQPPSVSGAPGQKVTISCTGSTSNIGGYDLH WYQQLPGTAPKLLIYDINKRPSGISDRFSGSKSGT AASLAITGLQTEDEADYYCQSYDSSLNAQVFGGGT RLTVLG QPKAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMT CRASSSVSYIHWQKPGSSPKPWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSN PPTFGGGTKLEIKR

[1043]

[1044]

실시예 2.4: CD-20 및 CD-22 DVD-Ig의 생성

표 57

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
124	DVD007H	AB001VH	AB008VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQPGAEVLVKGASVKMSCKASGYTFTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGSD WYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGP QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWI GYINPRNDYTEYNQNFQDKATIITADESTNTAYMEL SSLRSEDFAFYFCARRDITTFYWGQGTITVTVSS
125	DVD007L	AB001VL	AB008VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KR TVAAP DIQLTQSPSSLSASVGDRTVMSCKSSQS VLYSANHKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWASTRESG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSQLQPEDATYYCHQYL SSWTFGGGKLEIKR
126	DVD008H	AB008VH	AB001VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTSYWLH WVRQAPGQGLEWIGYINPRNDYTEYNQNFQDKATI TADESTNTAYMELSSLRSEDFAFYFCARRDITTFY WGQGTITVTVSS ASTKGP QVQLQPGAEVLVKGASV KMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYP NGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGSDWYFNVWGAGTTVTVSA
127	DVD008L	AB008VL	AB001VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVMSCKSSQSVLYSANH KNYLAWYQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSPFSG SGSGTDFTFTISSQLQPEDATYYCHQYLSSWTFGG GTKLEIKR TVAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMT CRASSSVSYIHWFPQKPGSSPKPWYATSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTS NPPTFGGGTKLEIKR

[1045]

[1046]

실시예 2.5: CD-20 및 CD-40 DVD-Ig의 생성

표 58

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
128	DVD009H	AB001VH	AB009VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQPGAEVLVKGASVKMSCKASGYTFTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGSD WYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGP QVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKLEWV AVISYEESNRYHADSVMGRFTISRDNKITYLQ NSLRTEDTAVYYCARDGGIAAPGPDYWGQGLTVTV SS
129	DVD009L	AB001VL	AB009VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI KRTVAAPDIVMTQSPSLSLTVPGEPAISCRSSQS LLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQVLISLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEADVGVYCMQARQ TFTFTFGPGTKVDIRR
130	DVD010H	AB009VH	AB001VH	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMH WVRQAPGKLEWVAVISYEESNRYHADSVMGRFTI SRDNKITYLQMNLSLRTEDTAVYYCARDGGIAAP GPDYWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLQQPGAEVLV KASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIG AIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARSTYYGSDWYFNVWGAGTTVTV SA
131	DVD010L	AB009VL	AB001VL	DIVMTQSPSLSLTVPGEPAISCRSSQSLLYSNGY NYLDWYLQKPGQSPQVLISLGSNRASGVPDRFSGS SGTDFTLTKISRVEADVGVYCMQARQTPFTFGP GTKVDIRRT VAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMT CRASSSVSYIHWFPQKPGSSPKPWYATSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTS NPPTFGGGTKLEIKR

[1047]

[1048]

실시예 2.6: CD-3(서열 1) 및 HER-2(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 59

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
132	DVD011H	AB002VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGGQTTLTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSS
133	DVD011L	AB002VL	AB004VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGTSY SLTISSMEADAATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEI NR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHYHTPPTF GGTKVEIKR
134	DVD012H	AB004VH	AB002VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELAR PGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWKQRPQGQLEWIG YINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
135	DVD012L	AB004VL	AB002VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSRSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQHYHTPPTFGGTVEIKR TVAAP QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSMEADAATYYCQWSSNPLTF GSGTKLEINR

[1049]

[1050]

실시예 2.7: CD-3(서열 1) 및 CD-19 DVD-Ig의 생성

표 60

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
136	DVD013H	AB002VH	AB006VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGGQTTLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVRPG SSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQ IWPQDGTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSS LASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTSTV TVSS
137	DVD013L	AB002VL	AB006VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGTSY SLTISSMEADAATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEI NR TVAAP DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQS VDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP PRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVAATYHCQGSTED PWTFCGGTKLEIKR
138	DVD014H	AB006VH	AB002VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGQLEWIGQIWPQDGTNYNGKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGP QVQLQQSGAE LARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWKQRPQGGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTL TVSS
139	DVD014L	AB006VL	AB002VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGS YLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNIHPVEKVAATYHCQGSTEDPWTFCGG TKLEIKR TVAAP QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMT CRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVP YRFGSGSGTSYSLTISSMEADAATYYCQWSSN PLTFGSGTKLEINR

[1051]

[1052]

실시예 2.8: EGFR(서열 2) 및 HER-2(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 61

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
140	DVD015H	AB033VH	AB004VH	QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDYE FAYWGQGTLLVTVSA A STKGPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFSNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRADTAIVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS
141	DVD015L	AB033VL	AB004VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRINGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKRT V AAPDIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHHYTPPT FGQGTKVEIKR
142	DVD016H	AB004VH	AB033VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRADTAIVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLVTVSS A STKGQVQLKQSGPGLVQP SSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLG VIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNS LQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVSA
143	DVD016L	AB004VL	AB033VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQHHYTPPTFGQGTKVE IKRT V AAPDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRINGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTF FGAGTKLELKR

[1053]

[1054]

실시예 2.9: EGFR(서열 2) 및 CD-3 DVD-Ig의 생성

표 62

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
144	DVD017H	AB033VH	AB002VH	QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDYE FAYWGQGTLLVTVSA A STKGPQVQLQSGAELARPG ASVKMSCKASGYTFTRYTMHWKQRPQGGLWIGY INPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTLLTVSS
145	DVD017L	VD033VL	AB002VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRINGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKRT V AAPQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQWSSNPLTF GSGTKLEINR
146	DVD018H	AB002VH	AB033VH	QVQLQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVRQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYC LDYWGQGTLLTVSS A STKGPQVQLKQSGPGLVQPS QSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLG IWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSL QSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVSA
147	DVD018L	AB002VL	AB033VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSEAEADAATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEI NRT V AAPDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQS IGTNIHWYQQRINGSPRLLIKYASESISGIPSRFS GSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTF GAGTKLELKR

[1055]

[1056]

실시예 2.10: EGFR(서열 2) 및 IGF1,2 DVD-Ig의 생성

표 63

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
148	DVD019H	AB033VH	AB010VH	QVQLKQSGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLLEWLGVIWSSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSQSDNTAIYYCARALTYDYDYE FAYWQGQTLVTVSA A STKGPQVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATQGQLEWMMGW MNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDPYYYYYGMVDVWGQGITTVTVSS
149	DVD019L	AB033VL	AB010VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSS NIENNHVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCETWDTLSL AGRVFGGGTKLTVLG
150	DVD020H	AB010VH	AB033VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDIN WVRQATQGQLEWMMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPYYYYY GMDVWGQGITTVTVSS A STKGPQVQLKQSGPGLVQP SQSLISITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLLEWLG VIWSSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNS LQSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWQGQTLVTVSA
151	DVD020L	AB010VL	AB033VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHVS WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCETWDTLSAGRVFGGG TKLTVLG QPKAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSFS CRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISG IPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNN NWPTTFGAGTKLELKR

[1057]

[1058]

실시예 2.11: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 64

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
152	DVD021H	AB033VH	AB011VH	QVQLKQSGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLLEWLGVIWSSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSQSDNTAIYYCARALTYDYDYE FAYWQGQTLVTVSA A STKGPQVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLWVSA ISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNRTTLYLQMN LRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMVDVWGQGIT TVTVSS
153	DVD021L	AB033VL	AB011VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP DIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQ GIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSSYP CSFGQGTKLEIKR
154	DVD022H	AB011VH	AB033VH	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLWVSAISGSGGTTYADSVKGRFTI SRDNRTTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVDVWGQGITTVTVSS A STKGPQVQLKQSGP GLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGK GLWLGVIWSSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQV FKMNLSQSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWQGQTL VTVSA
155	DVD022L	AB011VL	AB033VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGW YQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNSSYPSCFQGTKLE IKR TVAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTT FGAGTKLELKR

[1059]

[1060]

실시예 2.12: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 65

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
156	DVD611H	AB011VH	AB033VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNRSTTLTLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQV QLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHVV RQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKD NSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDEFA YWGQGTITVTVSA
157	DVD611L	AB011VL	AB033VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGW YQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGTQKLE IKRT VAA PSVFI FP PDILLTQSPVILSVSPGERV FSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNNWPTTFGAGTKLELKR
158	DVD612H	AB033VH	AB011VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDE FAYWGQGTITVTVSA ASTKGPSVFPLA PEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSTT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGM VWGQGTITVTVSS
159	DVD612L	AB033VL	AB011VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE IKRT VAA PSVFI FP PDIQMTQFPSSLSASVGDRTI TTCRASQGIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASRLH RGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFQGTQKLEIKR

[1061]

[1062]

실시예 2.13: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 66

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
160	DVD613H	AB011VH	AB033VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNRSTTLTLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQV QLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHVV RQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKD NSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDEFA YWGQGTITVTVSA
161	DVD613L	AB011VL	AB033VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGW YQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGTQKLE IKRT VAA PDILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQ SIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTT FGAGTKLELKR
162	DVD614H	AB033VH	AB011VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDE FAYWGQGTITVTVSA ASTKGPSVFPLA PEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSTT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGM VWGQGTITVTVSS
163	DVD614L	AB033VL	AB011VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE IKRT VAA PDIQMTQFPSSLSASVGDRTITCRASQ GIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPCSF QGTQKLEIKR

[1063]

[1064]

실시예 2.14: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 67

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
164	DVD615H	AB011VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLWVSAISGSGGTTFFYADSVKGRFTI SRDNRSTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVWGQGTIVTVSS ASTKG QVQLKQSGP GLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHVRQSPGK LEWLGIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQV FKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LTVSA
165	DVD615L	AB011VL	AB033VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRTVITCRASQGIKNDLW YQKPKGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNYSYPCSFQGTGKLE IKR TVAAPS VFIFPPDILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTEFTLSINSVESEDIADYYCQ NNNWPITFGAGTKLELKR
166	DVD616H	AB033VH	AB011VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWGLVIWSSGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTIVTVSS ASTKG PEVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCTASGFTFSSYAMNVRQAPGKGLWVSA ISGSGGTTFFYADSVKGRFTISRDNSTTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMVWGQGT ITVSS
167	DVD616L	AB033VL	AB011VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTE FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPITFGAGTKLE IKR TVAAPS VFIFPPDIQMTQFPSSLSASVGDRT ITCRASQGIKNDLWYQKPKGKAPKRLIYAASRLH RGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFQGTGKLEIKR

[1065]

[1066]

실시예 2.15: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 68

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
168	DVD603H	AB075VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYATIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAKKFGGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLE WSTQDHYYYYYMDVWGKGTITVTVSS ASTKG QVQL KQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHVRQ SPGKGLWGLVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKD NSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEFAYW GQGTIVTVSA
169	DVD603L	AB075VL	AB033VL	SSELTQDPAVSVLQGTVRITCQGDLSRYYATWY QQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYYCKSRDGSQHLVFGGKTL TVLG QPKAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRA SQSIGTNIHWYQRTNGSPRLIKYASESISGIP SRFSGSGSGTEFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWP ITFGAGTKLELKR
170	DVD604H	AB033VH	AB075VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWGLVIWSSGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTIVTVSS ASTKG PEVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCASGGTFSSYATISWVRQAPGQGLEWMG GIIPFGTANYAKKFGGRVTITADKSTSTAYMEL SLRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDV WGKGTITVTVSS
171	DVD604L	AB033VL	AB075VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTE FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPITFGAGTKLE IKR TVAAPS SELQDPAVSVLQGTVRITCQGD LSRYYATWYQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRF SGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCKSRDGSQHL VFGGKTLTVLG

[1067]

[1068]

실시예 2.16: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 69

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
172	DVD605H	AB075VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLF WSTQDHYHHYMDVWGKGTITVTVSS ASTKGPSVF LAPQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNY GVHWVRQSPGKGLWLGVIWISGGNTDYNTPPTSRL SINKDNKSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTY DYEFAFWGQGLTVTVSA
173	DVD605L	AB075VL	AB033VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRYYATWY QKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYCKSRDGSQHLVFGGGTKL TVLG QPKAAPSVTLFPPD ILLTQSPVILSVSPGGER VSFSCRAQSISGTNIHWYQQRNGSPRLIKYASE SISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYC QQNNNPWTFGAGTKLELKR
174	DVD606H	AB033VH	AB075VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWISGGNTDYNTPPTSRLSIN KDNKSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYE FAYWGQGLTVTVSA ASTKGPSVFPLAPE VQLVQSG AEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLWSTQDHYH YYMDVWGKGTITVTVSS
175	DVD606L	AB033VL	AB075VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAQSISGTNIHW YQQRNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNPWTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFI PPPSSELTQDPAVSVALGQTVRI TCQGDLSRYYATWYQKPGQAPILVIYGENKRPS GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYCKSR DGSQHLVFGGGTKLTVLG

[1069]

[1070]

실시예 2.17: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 70

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
176	DVD607H	AB075VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLF WSTQDHYHHYMDVWGKGTITVTVSS ASTKGPSVF LAPQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNY GVHWVRQSPGKGLWLGVIWISGGNTDYNTPPTSRL SINKDNKSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTY DYEFAFWGQGLTVTVSA
177	DVD607L	AB075VL	AB033VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRYYATWY QKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYCKSRDGSQHLVFGGGTKL TVLG QPKAAPD ILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRA QSISGTNIHWYQQRNGSPRLIKYASESISGIPSR FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNP WTFGAGTKLELKR
178	DVD608H	AB033VH	AB075VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWISGGNTDYNTPPTSRLSIN KDNKSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYE FAYWGQGLTVTVSA ASTKGPSVFPLAPE VQLVQSG AEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLWSTQDHYH YYMDVWGKGTITVTVSS
179	DVD608L	AB033VL	AB075VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAQSISGTNIHW YQQRNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNPWTFGAGTKLE LKR TVAAP SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLS RYYATWYQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYCKSRDGSQHL VFGGGTKLTVLG

[1071]

[1072]

실시예 2.18: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 71

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
180	DVD609H	AB075VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFGGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLE WSTQDHYYYYYMDVWGKGTITVTVSS ASTKGIPQVQL KQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVHWRQ SPGKCLEWLGVIWGGNDYNTPTTSRLSINKDMS KSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYW GGTLTVSA
181	DVD609L	AB075VL	AB033VL	SSELTQDPFAVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYATWY QQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYCKSRDGSQHLVFGGGTKL TVLG QPKAAPSVLTLPFPD ILLTQSPVILSVSPGER VFSQCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASE SISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYC QNNNWPTTFGAGTKLELR
182	DVD610H	AB033VH	AB075VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKLEWLGVIWGGNDYNTPTTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYW GGTLTVSA ASTKGPEVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFGGRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTITVTVSS
183	DVD610L	AB033VL	AB075VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSQCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LR KTVAAPSVFI PPSSELTQDPFAVSVALGQTVRI TCQGDLSRSYYATWYQQKPGQAPILVIYGENKRPS GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYCKSR DGSQGLVFGGGTKLTVLG

[1073]

[1074]

실시예 2.19: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 72

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
184	DVD625H	AB077VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSPFAMH WVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGYM DVWGQGTITVTVSS ASTKGIPQVQLKQSGPGLVQPSQ SLSTCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKLEWLGVI WGGNDYNTPTTSRLSINKDNKSQVFFKMNSLQ SNDAIYYCARALTYDYEFAYWGGTLTVSA
185	DVD625L	AB077VL	AB033VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSSLHW YQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKE IKR TVAAPD ILLTQSPVILSVSPGERVFSQCRASQ SIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTT FGAGTKLELR
186	DVD626H	AB033VH	AB077VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKLEWLGVIWGGNDYNTPTTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYW GGTLTVSA ASTKGPEVQLVQSGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSSPFAMHWRQAPGKLEWISV IDTRGATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLGNFYGMDVWGQGTITVTVSS
187	DVD626L	AB033VL	AB077VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSQCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE IKR TVAAPE IIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQ SIGSSSLHWYQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHT FGQGTKEIKR

[1075]

[1076]

실시예 2.20: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 73

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
188	DVD627H	AB077VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSPFAMH WVRQAPGKGLLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGYGM DVWGQGTITVTVSS AASTKGPSVFPLAPQ VQLKQSGP GLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKG LEWLGVIWISGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQV FKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LTVVSA
189	DVD627L	AB077VL	AB033VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSLHW YQKPKQAPRLLIKAYASQSLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPPD ILITQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKAYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNNWPTTFGAGTKLELKR
190	DVD628H	AB033VH	AB077VH	QVQLKQSGGGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLLEWLGVIWISGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTITVTVSS AASTKGPSVFPLAPE VQLVQSG GGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSPFAMHVRQAPGK GLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGYGMDVWGQGT ITVTVSS
191	DVD628L	AB033VL	AB077VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFIFPPE IVLTQSPGTLSPGERAT LSCRASQSIGSSLHWYQKPKQAPRLLIKAYASQSL SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQGTKVEIKR

[1077]

[1078]

실시예 2.21: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 74

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
192	DVD629H	AB077VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSPFAMH WVRQAPGKGLLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGYGM DVWGQGTITVTVSS AASTKGPSVFPLAPQ VQLKQSGP GLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKG LEWLGVIWISGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQV FKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LTVVSA
193	DVD629L	AB077VL	AB033VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSLHW YQKPKQAPRLLIKAYASQSLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IKR TVAAPD ILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQ SIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTT FGAGTKLELKR
194	DVD630H	AB033VH	AB077VH	QVQLKQSGGGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLLEWLGVIWISGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTITVTVSS AASTKGPSVFPLAPE VQLVQSG GGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSPFAMHVRQAPGK GLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGYGMDVWGQGT ITVTVSS
195	DVD630L	AB033VL	AB077VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQ SIGSSLHWYQKPKQAPRLLIKAYASQSLGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHT FGQGTKVEIKR

[1079]

[1080]

실시예 2.22: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 IGF1R(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 75

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
196	DVD631H	AB077VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSSFAH WVRQAPGKGLWISVIDTRGATYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGM DVWGQGTITVSS ASTKG QVQLKQSGPGLVQPSQ SLITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLWLGVI WSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQVFFKMNLSQ SNDTAYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSA
197	DVD631L	AB077VL	AB033VL	EIVLTQSPGTLSPGGERATLSCRASQSIGSSLHW YQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPDILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNWPTTFGAGTKLELKR
198	DVD632H	AB033VH	AB077VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNLSQNDTAYYCARALTYDYEF FAYWGQGLVTVSS ASTKG PEVQLVQSGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTTSSFAHWRQAPGKGLWISV IDTRGATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARLGNFYGMWVGQGTITVTVSS
199	DVD632L	AB033VL	AB077VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFI FPPEIVLTQSPGTLSPGGERAT LSCRASQSIGSSLHWYQKPGQAPRLLIKYASQSL SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQGTKVEIKR

[1081]

[1082]

실시예 2.23: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 76

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
200	DVD023H	AB033VH	AB005VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNLSQNDTAYYCARALTYDYEF FAYWGQGLVTVSS ASTKG PEVQLVQSGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTTSSYAMHWVRQAPGKGLWVAV ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYGMDVWGQGTITV TVSS
201	DVD023L	AB033VL	AB005VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP DVVMTQSPVLSLPTPGEPASISCRSSQ SLLHSGNFYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEADGVGYVCMQAL QTPPWTFGQGTKVEIRR
202	DVD024H	AB005VH	AB033VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSSYAMH WVRQAPGKGLWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPN YYYYGMDVWGQGTITVSS ASTKG QVQLKQSGPG LVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGL EWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQVFF KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTV TVSA
203	DVD024L	AB005VL	AB033VL	DVVMQSPVLSLPTPGEPASISCRSSQSLHSGNF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDRFSGS GSGTDFTLTKISRVEADGVGYVCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRR TVAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSF SCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNWPTTFGAGTKLELKR

[1083]

[1084]

실시예 2.24: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 77

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
204	DVD535H	AB005VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNP YYYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQ LKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWR QSPCKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDN SKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAY WGQGTITVTVSA
205	DVD535L	AB005VL	AB033VL	DVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGKVEIRRT VAAPSVFIFPPD ILLTQSPVILSVS PGERVFSFSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIA DYQCQNNNWPTTFGAGTKLELKR
206	DVD536H	AB033VH	AB005VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAY WGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQ GGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWRQAPGK GLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYGMDV WGQGTITVTVSS
207	DVD536L	AB033VL	AB005VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLINSVESEDIADYQCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR VAAPSVFIFPPD DVMTQSPSLPVTGPGEPA ISCRSSQSLHNSGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYF GSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPPWTFGQGKVEIRR

[1085]

[1086]

실시예 2.25: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 78

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
208	DVD537H	AB005VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNP YYYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQ LKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWR QSPCKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDN SKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAY WGQGTITVTVSA
209	DVD537L	AB005VL	AB033VL	DVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGKVEIRRT VAAPD ILLTQSPVILSVSPGERVFS SCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYQCQNN NWPTTFGAGTKLELKR
210	DVD538H	AB033VH	AB005VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAY WGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQ GGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWRQAPGK GLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYGMDV WGQGTITVTVSS
211	DVD538L	AB033VL	AB005VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLINSVESEDIADYQCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR VAAPD DVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLHNSGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPPWTFGQGKVEIRR

[1087]

[1088]

실시예 2.26: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 79

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
212	DVD539H	AB005VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYAMH WVRQAPGKGLWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNP YYYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPG LVQPQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGL EWLGVIWGGNTDYNTPTTSRLSINKDNSKQVFF KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTITV TVSA
213	DVD539L	AB005VL	AB033VL	DVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLHNSGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKEIRR TVAAPS VFIFPPD ILLTQSPVILSVS PGERVFSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDA DYQCQNNNWPTTFGAGTKLELKR
214	DVD540H	AB033VH	AB005VH	QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWGGNTDYNTPTTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTITVTVSA ASTKGP EVQLVQSGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLWVAV ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQGTITV TVSS
215	DVD540L	AB033VL	AB005VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPS VFIFPPD DVMTQSPSLSPVTPGEPAS ISCRSSQSLHNSGNFYVDWYLQKPGQSPHLLIYF GSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPPWTFGQGTKEIRR

[1089]

[1090]

실시예 2.27: EGFR(서열 2) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 80

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
216	DVD025H	AB033VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWGGNTDYNTPTTSRLSIN KDNSKQVFFKMNLSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTITVTVSA ASTKGP QVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSYVMSWIRQAPGKGLWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYWGQGTITVTV SS
217	DVD025L	AB033VL	AB012VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPD IQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQ GISSWLAWYQKPKGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGTKEIKR
218	DVD026H	AB012VH	AB033VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYVMS WIRQAPGKGLWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFYWGQGTITVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLV QPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLW LGVIWGGNTDYNTPTTSRLSINKDNSKQVFFKM NSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTITVTV SA
219	DVD026L	AB012VL	AB033VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAW YQKPKGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKEIKR TVAAPD DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQ SIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTT FGAGTKLELKR

[1091]

[1092]

실시예 2.28: EGFR(서열 2) 및 c-MET DVD-Ig의 생성

표 81

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
220	DVD027H	AB033VH	AB013VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSSSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLVWLVGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDYE FAYWGGTLVTVS AASKGP QVQLQSGPGLVVRPG ASVKWSCPASGYTFTSYWLHWVKQRPGGLEWIG MIDPSNSDTRFNPNFKDKATLNVDRSSNTAYNLL SSLTSADSAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVVYS S
221	DVD027L	AB033VL	AB013VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP DIMMSQSPSLTVSVGEKVTVSCSSQ SLLVTSSQKNYLAWYQKPKQSPKLLIYWASTRES GVPRFTGSGSGTDFTLTITSVKADDLAVYYCQY YAYPWTFGDGTKEIKR
222	DVD028H	AB013VH	AB033VH	QVQLQSGPGLVVRPGASVKWSCPASGYTFTSYWLH WVKQRPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFKDKA TLNVDRSSNTAYNLLSSLTSADSAVYYCATYGSYV SPLDYWGQGTSVVYSS AASKGP QVQLKQSGPGLVQ PSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLVW GVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKNSKQVFFKMNS LQSNDAIYYCARALTYDYDYEAYWGGTLVTVS A
223	DVD028L	AB013VL	AB033VL	DIMMSQSPSLTVSVGEKVTVSCSSQSLVTSSQ KNYLAWYQKPKQSPKLLIYWASTRESGVPRFTG SGSGTDFTLTITSVKADDLAVYYCQYAYPWTFG DGTKEIKR TVAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSF SCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQNN NWPPTTFGAGTKLEIKR

[1093]

[1094] 실시예 2.29: HER-2(서열 1) 및 IGF1,2 DVD-Ig의 생성

표 82

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
224	DVD029H	AB004VH	AB010VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFGNIKDTYIH WVRQAPGKGLVWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLVTVSS AASKGP QVQLVQSGAEVKKP GASVKVCSKASGYTFTSYDINWVRQATQGLEWMG WMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTTRNTSISTAYMELS SLRSEDVAVYYCARDPYYYYYGMVWGGGTITVTVS S
225	DVD029L	AB004VL	AB010VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFYSVPSRFSGRSGT FTLTISLQPEDFATYYCQHHYTPPTFGQGTKE IKR TVAAP QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSS NIENNHSVWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDR FSGSKSGTSATLGLTGLQTGDEADYYCETWDTSL SAGRVFGGGTKLTVLG
226	DVD030H	AB010VH	AB004VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYDIN WVRQATQGLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPYYYYY GMVWGGGTITVTVSS AASKGP EVQLVESGGGLVQ GSLRLSCAASGFGNIKDTYIHWVRQAPGKGLVWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLVTVS S
227	DVD030L	AB010VL	AB004VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHSV WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSGT SATLGLTGLQTGDEADYYCETWDTSLSAGRVFGGG TKLTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGRVTIT CRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFYS VPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHHY TPPTFGQGTKEIKR

[1095]

[1096] 실시예 2.30: HER-2(서열 1) 및 IGF1R DVD-Ig의 생성

표 83

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
228	DVD031H	AB004VH	AB011VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIH WVRQAPGKGLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFY AMDYWGQGLTVTVSS ASTKGFE VQLLESGGGLVQPG GGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWRQAPGKGLWV AISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSTTLVQLMN SLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGT TVTVSS
229	DVD031L	AB004VL	AB011VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRS FTLTISLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGT IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ GIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNYP PCSFQGGTKLEIKR
230	DVD032H	AB011VH	AB004VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSTTLVQLMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGFE VQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIHWRQAPGK GLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISRDNST YLAQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGT LTVTVSS
231	DVD032L	AB011VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHNYP PCSFQGGTKLEIKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSRS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQHYTTPPT FGQGT KVEIKR

[1097]

[1098]

실시예 2.31: RON(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 84

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
232	DVD033H	AB005VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPN NNYYYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGFE VQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWIRQAPGKGL EWVS YISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDEYN SGWYVLFYWGQGLTVTVSS
233	DVD033L	AB005VL	AB012VL	DVMTQSPSLPVPTEGPASISCRSSQSLHNSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTPP WTFGQGTKEIRR VAAP DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT TCRASQGISWLANYYQKPGKAPNLLIYEAS SLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQA NGFPWTFGQGTKEIRR
234	DVD034H	AB012VH	AB005VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMS WIRQAPGKGLWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYN SGWYVLFYWGQGLTVTVSS ASTKGFE VQLVQSGGGLV KPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWRQAPGKGLW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYY GMDVWGQGTITVTVSS
235	DVD034L	AB012VL	AB005VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWLAN YQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFSGSGGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKE IKRT VAAP DVMTQSPSLPVPTEGPASISCRSSQ SLHNSNGFN YVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQAL QTPPWTFGQGTKEIRR

[1099]

[1100]

실시예 2.32: VEGF(서열 1) 및 EGFR(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 85

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
236	DVD035H	AB014VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTVAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGL VQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFK MNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVLT VSA
237	DVD035L	AB014VL	AB033VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAP DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLINSVSESDIADYYCQNNNWFTT FGAGTKLELKR
238	DVD036H	AB033VH	AB014VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWVGWINTYTGEPTVAADFKRRFTF KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVGW INTYTGEPTVAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSS
239	DVD036L	AB033VL	AB014VL	DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLINSVSESDIADYYCQNNNWFTTFGAGTKLE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR

[1101]

[1102] 실시예 2.33: VEGF(서열 1) 및 HER-2(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 86

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
240	DVD037H	AB014VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTVAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTV TVSS
241	DVD037L	AB014VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHYTTPPT FGQGTKVEIKR
242	DVD038H	AB004VH	AB014VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVG WINTYTGEPTVAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSS
243	DVD038L	AB004VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGTKVE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR

[1103]

[1104] 실시예 2.34: VEGF(서열 1) 및 CD-20 DVD-Ig의 생성

표 87

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
244	DVD039H	AB014VH	AB001VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLVWVGWINTYTGEPTTYAADFRRRTF SLDTSKSTAYLQMNSLRADTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLQPGAE VKPGASVKMSCKASGYTFITSYNMHWVKQTPGRGLE WIGAIYFGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTT VTVSA
245	DVD039L	AB014VL	AB001VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVFWTFGQGTKE IKRT VAAP QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASS SVSYIHWFGQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRF SGSGSTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQTSTNPPTF GGGKLEIKR
246	DVD040H	AB001VH	AB014VH	QVQLQPGAEVKPGASVKMSCKASGYTFITSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYFGNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNVWGAGTTVTVSA ASTKGP EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKLEWV GWINTYTGEPTTYAADFRRRTFSLDTSKSTAYLQM NSLRADTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGLTV TVSS
247	DVD040L	AB001VL	AB014VL	QIVLSQSPAILSPSPGKVTMTCRASSSVSYIHW QKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSGSTSY SLTISRVEAEDAATYYCQQTSTNPPTFGGGKLEI KRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQD ISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFS SGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVFWTF GQGTKEIKR

[1105]

[1106]

실시예 2.35: VEGF(서열 1) 및 IGF1,2 DVD-Ig의 생성

표 88

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
248	DVD041H	AB014VH	AB010VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLVWVGWINTYTGEPTTYAADFRRRTF SLDTSKSTAYLQMNSLRADTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCASGYTFITSYDINWVRQATGQGLE WMGWMNPNSGNTGYAQKFGQGRVTMTNTSISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARDPYYYGMDVWGQGT TVSS
249	DVD041L	AB014VL	AB010VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVFWTFGQGTKE IKRT VAAP QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSS NIENNHVSWYQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCETWDTLS AGRVFGGGTKLTVLG
250	DVD042H	AB010VH	AB014VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFITSYDIN WVRQATGQGLEWGMWNPNSGNTGYAQKFGQGRVTM TRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPYYYG GMDVWGQGTITVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKLEWVG WINTYTGEPTTYAADFRRRTFSLDTSKSTAYLQMN SLRADTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGLTV TVSS
251	DVD042L	AB010VL	AB014VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHV WYQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCETWDTLSAGRVFGG TKLTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVIT CSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSG VPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYS TVFWTFGQGTKEIKR

[1107]

[1108]

실시예 2.36: VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 89

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
252	DVD043H	AB014VH	AB015VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLE WVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGLVTV SS
253	DVD043L	AB014VL	AB015VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLITYFTSSLSHSGVPSRFGSGSGSD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPTWTFGQGTKVE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTGT TFGQGTKVEIKR
254	DVD044H	AB015VH	AB014VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGLVTVSSASTKGPEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYFTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWI NTYTGEPYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSL RAEDTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGLVTV SS
255	DVD044L	AB015VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGSD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTGTWTFGQGTKV BIKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAS QDISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSLSHSGVPSR FGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPTW TFGQGTKVEIKR

[1109]

[1110] 실시예 2.37: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 90

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
256	DVD045H	AB014VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPEVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWVFLFDYWGQGT LTVSS
257	DVD045L	AB014VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLITYFTSSLSHSGVPSRFGSGSGSD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPTWTFGQGTKVE IKRTVAAPDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQ GISSWLAWYQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGTKVEIKR
258	DVD046H	AB012VH	AB014VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVFLFDYWGQGLVTVSSASTKGPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWVRQAPGKGLEW VGWINTYTGEPYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGT LTVSS
259	DVD046L	AB012VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAW YQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGSD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSLSHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPTW FGQGTKVEIKR

[1111]

[1112] 실시예 2.38: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 91

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
260	DVD641H	AB012VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDENSGW YVLFDFYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNVRQA PGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTS KSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYF DVWGQGLTVTVSS
261	DVD641L	AB012VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLA YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGSDT FTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSLH SGVPSRFGSGSGSDTFTLTISSLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR
262	DVD642H	AB014VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLV VESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDENSGWYVLF DYWGQGLTVTVSS
263	DVD642L	AB014VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFGSGSGSDT FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISWLAWYQKPGKAPNLLIYEASSLQ SGVPSRFGSGSGSDTFTLTISSLQPEDFATYYCQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1113]

[1114] 실시예 2.39: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 92

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
264	DVD647H	AB012VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDENSGW YVLFDFYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNVRQA PGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTS KSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYF DVWGQGLTVTVSS
265	DVD647L	AB012VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLA YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGSDT FTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR
266	DVD648H	AB014VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLV VESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDENSGWYVLF DYWGQGLTVTVSS
267	DVD648L	AB014VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFGSGSGSDT FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRTVAAPDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISWLAWYQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGTKVEIKR

[1115]

[1116] 실시예 2.40: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 93

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
268	DVD653H	AB012VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYICARDEYNISGW YVLFDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPEVQLV ESGGGLV QPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMNWVRQAPGKGLEW VGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQ MNSLRAEDTAVYICAKYPHYGSSHWYFDVWGQGT LTVVSS
269	DVD653L	AB012VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVE IKRT VAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLH SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR
270	DVD654H	AB014VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYICAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPEVQLV ESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNIAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYICARDEYNISGWYVLFYWGQGT LTVVSS
271	DVD654L	AB014VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAPSVFI FPDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQ SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1117]

[1118]

실시예 2.41: VEGF(서열 1) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 94

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
272	DVD047H	AB014VL	AB005VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYICAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPEVQLV QSGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYICARFSGWPNYYYYYGMVWGQ GTTVTVSS
273	DVD047L	AB014VH	AB005VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAPD VVMTQSPSLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLSNGFNYYDYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPPWTFGQGTKVEIRR
274	DVD048H	AB005VH	AB014VL	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYICARFSGWPN YYYYYGMVWGQGTITVTVSS ASTKGPEVQLV ESGGG LVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMNWVRQAPGKGL EWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYICAKYPHYGSSHWYFDVWGQ GTLTVTVSS
275	DVD048L	AB005VL	AB014VH	DVVMTQSPSLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLH GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY STVPWTFGQGTKVEIKR

[1119]

[1120]

실시예 2.42: VEGF(서열 1) 및 NRP1(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 95

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
276	DVD049H	AB014VH	AB016VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLVWVGWINTYTGEPITYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPEV QLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFSFSSEPISWVRQAPGKGL WVSSITGKNGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGKKVGMVDVWGQGLTV VSS
277	DVD049L	AB014VL	AB016VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISYLAWYQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMSVPIT FGQGTKVEIKR
278	DVD050H	AB016VH	AB014VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSEPI WVRQAPGKGLVWVSSITGKNGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGKKVY MDVWGQGLTVTVSS ASTKGPEV QLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLVWVG INTYTGEPITYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGLTVT VSS
279	DVD050L	AB016VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISSYLA WYQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYMSVPITFGQGTKVE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAQ DISNYLWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR

[1121]

[1122]

실시예 2.43: HGF(서열 1) 및 RON(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 96

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
280	DVD073H	AB034VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSHYWS WVRQPPGKGLVWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTVIS VDTSKNQFSLNLSSTAAATAVYYCARIPNYDRS GYYPGYWYFDLWGRGTLTVTVSS ASTKG QVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPG KGLVWVSYISSSGSTIYADSVKGRFTISRDNKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNNGWYVLPDYW GQGLTVTVSS
281	DVD073L	AB034VL	AB012VL	QAVLTQPSLSAPPASASLTCTLRSGFNVDYSYRI SWYQKPGSPFPQYLLRYKSDSKQGGSGVPSRFG SKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWSSAWV FGGGLKLTVLRT VAAP DIQMTQSPSSVSASVGDRT TITCRASQGISSWLAWYQKPGKAPNLLIYEASSL QSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANGFPWTFGQGTKVEIKR
282	DVD074H	AB012VH	AB034VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLVWVSYISSSGSTIYADSVKGRFTI SRDNKNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNNGW YVLPDYWGQGLTVTVSS ASTKG QVQLQESGPGLV KPSEILSLTCTVSGGSISSHYWSWVRQPPGKGLV IGYIYSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLNL SSVTAATAVYYCARIPNYDRSGYYPGYWYFDLW GRGTLTVTVSS
283	DVD074L	AB012VL	AB034VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKRT VAAP QAVLTQPSLSAPPASASLTCTLRSG FNVDYSYRIWYQKPGSPFPQYLLRYKSDSKQGG SGVPSRFGSGKASANAGILLISGLQSEDEADYYC MIWSSAWVFGGGLKLTVL

[1123]

[1124]

실시예 2.44: EGFR(서열 2) 및 RON(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 97

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
284	DVD075H	AB034VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGLVKPSSEILSLTCTVSGGSISSHYWS WVRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLNLSSVTAADTAVYYCARIPNYYDRS GYYPGYWYFDLWGRGTLVTVSS ASTKGP QVQLKQS GPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPG KGLEWLGVWSGGNTDYNTPTSRSLINKDNSKSQ VFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQG TLVTVSA
285	DVD075L	AB034VL	AB033VL	QAVLTQPSLSAPPGASASLTCTLRSGFNVDYSYRI SWYQQKPGSPFPQYLLRYKSDSDKQGGSGVPSRFSG SKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHSSAWV FGGGTKLTVLRT VAA PDILLTQSPVILSVSPGERV SFCRASQSIGTNIHWYQQRNTGSPRLLIKYASES ISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQ QNNNWPTTFGAGTKLELKR
286	DVD076H	AB033VH	AB034VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLVGIWSGGNTDYNTPTSRSLIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDYE FAYWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLQESGPGLVKPS EILSLTCTVSGGSISSHYWSWVRQPPGKLEWIGY IYYSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLNLSSV TAADTAVYYCARIPNYYDRSGYYPGYWYFDLWGRG TLVTVSS
287	DVD076L	AB033VL	AB034VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRNTGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF TLINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKRT VAA PQAVLTQPSLSAPPGASASLTCTLRSG FNVDYSYRIWYQQKPGSPFPQYLLRYKSDSDKQGG GVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCM IWHSSAWVFGGGTKLTVLR

[1125]

[1126]

실시예 2.45: VEGF(서열 1) 및 RON(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 98

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
288	DVD077H	AB034VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGLVKPSSEILSLTCTVSGGSISSHYWS WVRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLNLSSVTAADTAVYYCARIPNYYDRS GYYPGYWYFDLWGRGTLVTVSS ASTKGP EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYSSSHWFYD WGQGLTVTVSS
289	DVD077L	AB034VL	AB014VL	QAVLTQPSLSAPPGASASLTCTLRSGFNVDYSYRI SWYQQKPGSPFPQYLLRYKSDSDKQGGSGVPSRFSG SKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHSSAWV FGGGTKLTVLRT VAA PDIMTQSPSSLSASVGD TITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLITYFTSSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYSTVPWTFGQGTKVEIKR
290	DVD078H	AB014VH	AB034VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWFYDVGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLQESGPG VKPSEILSLTCTVSGGSISSHYWSWVRQPPGKGLE WIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLN LSSVTAADTAVYYCARIPNYYDRSGYYPGYWYFDL WGRGTLVTVSS
291	DVD078L	AB014VL	AB034VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGT FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAA PQAVLTQPSLSAPPGASASLTCTLRSG FNVDYSYRIWYQQKPGSPFPQYLLRYKSDSDKQGG GVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCM IWHSSAWVFGGGTKLTVLR

[1127]

[1128]

실시예 2.46: EGFR(서열 1) 및 HER-2(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 99

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
292	DVD079H	AB003VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGVSVDY WTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVSS ASTKG PEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRADTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTMTVSS
293	DVD079L	AB003VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTKVE IKRT VAA PDIMQTSPPSSLSASVGDRTITTCRASQ DVNTAVAWYQKPKGKAPKLLIYSASFVLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQGHYTPPT FGGQTKVEIKR
294	DVD080H	AB004VH	AB003VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTMTVSS ASTKG QVQLQESGPGGLVKP SETLSLTCTVSGGVSVDYWTWIRQSPGKLEW IGHIYYSGNTNPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKL SSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVSS
295	DVD080L	AB004VL	AB003VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQDVNTAVAW YQKPKGKAPKLLIYSASFVLYSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLPEDFATYYCQGHYTPPTFGGQTKVE IKRT VAA PDIMQTSPPSSLSASVGDRTITTCQASQ DISNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRF SGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLA FGGQTKVEIKR

[1129]

[1130] 실시예 2.47: EGFR(서열 1) 및 CD3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 100

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
296	DVD081H	AB003VH	AB002VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGVSVDY WTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVSS ASTKG PQVQLQSGGAEARPG ASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGGLEWIGY INPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLS LTSSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTMTVSS
297	DVD081L	AB003VL	AB002VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTKVE IKRT VAA PQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTSSMEADAATYYCQWSSNPLTF GSGTKLEINR
298	DVD082H	AB002VH	AB003VH	QVQLQSGGAEARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKRPGGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TDDKSSSTAYMQLSLTSSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTMTVSS ASTKG PQVQLQESGPGGLVKPS ETLSLTCTVSGGVSVDYWTWIRQSPGKLEW IGHIYYSGNTNPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLS SVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVSS
299	DVD082L	AB002VL	AB003VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGTSY SLTSSMEADAATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEI NR VAA PDIMQTSPPSSLSASVGDRTITTCASQD ISNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRF GSGSGTDFTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAF GGGQTKVEIKR

[1131]

[1132] 실시예 2.48: EGFR(서열 1) 및 IGF1R DVD-Ig의 생성

표 101

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
300	DVD083H	AB003VH	AB011VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSTVAADTAIYYCVRDRVGTGA FDIWQGTMTVTSSASTKGPEVQLLESGLLVQPG GSLRLSCTASGFTFSSYAMNWRQAPGKGLEWVSA ISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSTTLTLQMN LRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMVWGQGT TVSS
301	DVD083L	AB003VL	AB011VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQDISNYLW YQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISLQPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTVK IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQ GIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASRLHGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHSYPC FGGGTKLEIKR
302	DVD084H	AB011VH	AB003VH	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSTTLTLQMNLSRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVWGQGTITVTSSASTKGPEVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPG KGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQ FSLKLSSTVAADTAIYYCVRDRVGTGAFDIWQGT MTVTSS
303	DVD084L	AB011VL	AB003VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGW YQKPGKAPKRLIYAASRLHGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYCLQHSYPCSGGGTKLE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQ DISNYLWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR SGSGSGTDFTFTISLQPEDIATYFCQHFHDLPLA FGGGTKVEIKR

[1133]

[1134]

실시예 2.49: EGFR(서열 1) 및 RON(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 102

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
304	DVD085H	AB003VH	AB005VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSTVAADTAIYYCVRDRVGTGA FDIWQGTMTVTSSASTKGPEVQLVQSGGLVKPG GSLRLSCTASGFTFSSYAMHWRQAPGKGLEWVAV ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTTLTLQMN LRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYYGMVWGQGT TVSS
305	DVD085L	AB003VL	AB005VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQDISNYLW YQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISLQPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTVK IKRTVAAPDVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQ SLLHNSGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYCMQAL QTPPWTFGGGTVKVEIKR
306	DVD086H	AB005VH	AB003VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSTTLTLQMNLSRAEDTAVYYCARFSGWPN YYYYYGMVWGQGTITVTSSASTKGPEVQLQESGP LVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGK GLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQF SLKLSSTVAADTAIYYCVRDRVGTGAFDIWQGT MTVTSS
307	DVD086L	AB005VL	AB003VL	DVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLLHNSGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVDPDRFSG SGSDFTLTKISRVEAEDVGVYCMQALQTPPWTFG GGTKVEIKRVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCQASQDISNYLWYQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSPRFGSGSGTDFTFTISLQPEDIATYFCQHF HDLPLAFGGGTVKVEIKR

[1135]

[1136]

실시예 2.50: EGFR(서열 1) 및 RON(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 103

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
308	DVD087H	AB003VH	AB034VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKGP QVQLQESGPGGLVKPS EILSLTCTVSGGSISSHYWSWVRQPPGKGLEWIGY IYYSGSTNYPNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLNLSV TAADTAVYYCARIPNYYDRSGYYPGYWYFDLWGRG TLTVTVSS
309	DVD087L	AB003VL	AB034VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTKVE IKRT VAA PAQAVLTQPSLSAPPASASLTCTLRSG FNVDYSYRISWYQQKPGSPPPQYLLRYKSDSDKQSGS GVPSRFGSGKDSANAGILLISGLQSEDEADYYCM IWHSSANVFGGGTKLTLVLR
310	DVD088H	AB034VH	AB003VH	QVQLQESGPGGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSHYWS WVRQPPGKGLEWIGHIYYSGSTNYPNPSLKSRLTIS VDTSKNQFSLNLSVTAADTAVYYCARIPNYYDRS GYYPGYWYFDLWGRGTLTVTVSS ASTKGP QVQLQES GPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQS PGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSK TQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQG TMVTVSS
311	DVD088L	AB034VL	AB003VL	QAVLTQPSLSAPPASASLTCTLRSGFNVDYSYRIS WYQQKPGSPPPQYLLRYKSDSDKQSGSGVPSRFGS SKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHSSAWV FGGGTKLTLVLR VAA PDQMTQSPSSLSASVGRDV TITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLT ETGVPSRFGSGSGGTDFTFTISSLPEDIATYFCQ HFDHLPLAFGGGTKVEIKR

[1137]

[1138]

실시예 2.51: EGFR(서열 1) 및 HGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 104

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
312	DVD089H	AB003VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKGP QVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDEYNQSGWYVLFYWGQGTTLTV SS
313	DVD089L	AB003VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTKVE IKRT VAA PDQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFLTITISSLPEDFATYYCQANGFPWT FGGGTKVEIKR
314	DVD090H	AB012VH	AB003VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMS WIRQAPGKLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNQSGW YVLFYWGQGTTLTVTVSS ASTKGP QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGL EWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSL KLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTV SS
315	DVD090L	AB012VL	AB003VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGGTD FTLTISSLPEDFATYYCQANGFPWTFGGGTKVE IKRT VAA PDQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRF SGSGSGTDFLTITISSLPEDIATYFCQHFHDLPLA FGGGTKVEIKR

[1139]

[1140]

실시예 2.52: EGFR(서열 1) 및 c-MET DVD-Ig의 생성

표 105

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
316	DVD091H	AB003VH	AB013VH	QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSSVSSGDYY WTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWQGTMTVTVSS ASTKGP QVQLQSGPELVRRPG ASVKWSCPASGYTFTSYWLHWVKKQRPQGGLWIG MIDPSNSDTRFNPFPNFKDKATLNVDRSSNTAYNLL SSLTSADSAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVVYS S
317	DVD091L	AB003VL	AB013VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTVKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLTVSVEKVTVSCSSQ SLLVTSSQKNYLAWYQQKPKQSPKLLIYWASTRES GVPRFTGSGSGTDFTLTITSVKADDLAVYYCQQY YAYPWTFGDGTVKLEIKR
318	DVD092H	AB013VH	AB003VH	QVQLQSGPELVRRPGASVKWSCPASGYTFTSYWLH WVKKQRPQGGLWIGMIDPSNSDTRFNPFPNFKDKA TLNVDRSSNTAYNLLSSLTSADSAVYYCATYGSYV SPLDYWGQGTSTVYVSS ASTKGP QVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGSSVSSGDYYWTWIRQSPGKLE WIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLK LSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWQGTMTVTS S
319	DVD092L	AB013VL	AB003VL	DIMMSQSPSSLTVSVEKVTVSCSSQSLVTSSQ KNYLAWYQQKPKQSPKLLIYWASTRESGVPRFTG SGSGTDFTLTITSVKADDLAVYYCQQYAYPWTFG DGTKEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASNLET GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGTVKVEIKR

[1141]

[1142]

실시예 2.53: EGFR(서열 1) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 106

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
320	DVD093H	AB003VH	AB014VH	QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSSVSSGDYY WTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWQGTMTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKLEWVGW INTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAKYPHYGGSSHWYFDVWGQGTTLVT VSS
321	DVD093L	AB003VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGTVKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPKGAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGGTVKVEIKR
322	DVD094H	AB014VH	AB003VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLVTSS ASTKGP QVQLQESGPG LVPSETLSLTCTVSGGSSVSSGDYYWTWIRQSPGK LEWIGHIYYSGNTNPNPSLKSRLTISIDTSKTQFS LKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWQGTMTV VSS
323	DVD094L	AB014VL	AB003VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTITSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTVKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSPRF SGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYFCQHFHDLPLA FGGTVKVEIKR

[1143]

[1144]

실시예 2.54: NRP1(서열 2) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 107

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
324	DVD107H	AB035VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLWVWSQISPGGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARELPYYRM SKVMDVQGGQTLVTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLW VGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYSSSHWFYFDVWGQGT LVTVSS
325	DVD107L	AB035VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYFSSYLAW YQKPKGKAPKLLIYGASSRASGVPSPRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYLGSPPTFGQGTKE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQ DISNYLNWYQKPKGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKEIKR
326	DVD108H	AB014VH	AB035VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWFYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLW VWSQISPGGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARELPYYRMSKVMDVQGGQ LVTVSS
327	DVD108L	AB014VL	AB035VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISNYLNW YQKPKGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKE IKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQ YFSSYLAWYQKPKGKAPKLLIYGASSRASGVPSPRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLGSPPT FGQGTKEIKR

[1145]

[1146]

실시예 2.55: CD3(서열 2) 및 CD-20 DVD-Ig의 생성

표 108

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
328	DVD131H	AB039VH	AB001VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRYTMH WVKRPPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTLLTVSS ASTKG QVQLQQPGAEVLKPG ASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGA IYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTITVTS A
329	DVD131L	AB039VL	AB001VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWY QKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSY SLTISGMEADAATYYCQWSSNPPTFGSGTKLEI NRT VAAP QIVLSQSPAILSPSPGEKVTMTCRASS VSYIHWFQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVVPRFSG SGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFG GGTKLEIKR
330	DVD132H	AB001VH	AB039VH	QVQLQQPGAEVLKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH WVKQTPGRGLEWIGAIYFNGDTSYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGD WYFNWVGAGTITVTS ASTKG QVQLQQSGAELAR PGASVKMSCKASGYTFTTRYTMHWVKRPPGQGLEW IGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLLTVS S
331	DVD132L	AB001VL	AB039VL	QIVLSQSPAILSPSPGEKVTMTCRASSSVSYIHWF QKPGSSPKPWIIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTSY SLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEI KRT VAAP QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASS VSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRG SGSGTSYSLTISGMEADAATYYCQWSSNPPTFG SGTKLEINR

[1147]

[1148]

실시예 2.56: CD-3(서열 2) 및 HER-2(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 109

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
332	DVD135H	AB039VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRYTMH WVKQRPQGGLLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYTHWVRQAPGKLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSS
333	DVD135L	AB039VL	AB004VL	QIVLTQSPAIMASASPGKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSY SLTISGMEAEADATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSRSGTDTLTITSSSLQPEDFATYYCQHYTTPPTF GGTKVEIKR
334	DVD136H	AB004VH	AB039VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKLEWVARITYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKG PQVQLQQSGAELARP GASVKMSCKASGYTFTTRYTMHWKQRPQGGLLEWIG YINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
335	DVD136L	AB004VL	AB039VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDT FTLTITSSSLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGGKVE IKR TVAAP QIVLTQSPAIMASASPGKVTMTCSASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFR GSGSGTSYSLTISGMEAEADATYYCQWSSNPFTF GSGTKLEINR

[1149]

[1150] 실시예 2.57: CD-3(서열 2) 및 CD-19 DVD-Ig의 생성

표 110

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
336	DVD137H	AB039VH	AB006VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRYTMH WVKQRPQGGLLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKG PQVQLQQSGAELVRPG SSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLLEWIGQ IWPQDGTINYNKFKGKATLTADESSSTAYMQLSS LASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTSTV TVSS
337	DVD137L	AB039VL	AB006VL	QIVLTQSPAIMASASPGKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSY SLTISGMEAEADATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAP DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQS VDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP PRFSGSGSGTDTFTLNHPEVEKVDAAATYHCQSTED PWTFGGGTKLEIKR
338	DVD138H	AB006VH	AB039VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGGLLEWIGQIWPQDGTINYNKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKG PQVQLQQSGAE LARPGASVKMSCKASGYTFTTRYTMHWKQRPQGGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTL TVSS
339	DVD138L	AB006VL	AB039VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDTFTLNHPEVEKVDAAATYHCQSTEDPWTFGG TKLEIKR TVAAP QIVLTQSPAIMASASPGKVTMT CSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVP APFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADATYYCQWSSN PFTFGSGTKLEINR

[1151]

[1152] 실시예 2.58: CD-3(서열 2) 및 EGFR(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 111

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
340	DVD139H	AB039VH	AB033VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQPS QSLSTICTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLWLG IWSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSL QSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTTLTVSA
341	DVD139L	AB039VL	AB033VL	QIVLTQSPAISASPGKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFRGSGSGTSY SLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAP DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQS IGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFS GSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWPFTF GAGTKLELKR
342	DVD140H	AB033VH	AB039VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTICTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTTLTVSS AASTKGP QVQLQSGAELARPG ASVKMSCKASGYTFTRYTMHVKQRPGQGLWIGY INPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
343	DVD140L	AB033VL	AB039VL	DILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPFTFGAGTKLE LKR TVAAP QIVLTQSPAISASPGKVTMTCSASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFR GSGSGTSYSLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTF GSGTKLEINR

[1153]

[1154]

실시예 2.59: CD-3(서열 1) 및 EGFR(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 112

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
344	DVD141H	AB039VH	AB003VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKGP QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGVSVDYVWIRQSPGKGLWIGY GHIYSGNTNYPNLSKRLTISIDTSKTQFSLKLS SVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTSS
345	DVD141L	AB039VL	AB003VL	QIVLTQSPAISASPGKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFRGSGSGTSY SLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQD ISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFS GSGSGTDFTTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAF GGGKVEIKR
346	DVD142H	AB003VH	AB039VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGVSVDYV WIRQSPGKGLWIGYIYSGNTNYPNLSKRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVTSS ASTKGP QVQLQSGAELARPG ASVKMSCKASGYTFTRYTMHVKQRPGQGLWIGY INPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
347	DVD142L	AB003VL	AB039VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGKVE IKR TVAAP QIVLTQSPAISASPGKVTMTCSASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFR GSGSGTSYSLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTF GSGTKLEINR

[1155]

[1156]

실시예 2.60: EGFR(서열 1) 및 IGF1,2 DVD-Ig의 생성

표 113

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
348	DVD143H	AB003VH	AB010VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQESGPGGLVQPKSETLSLTCTVSGGSGVSSGDYY WTWIRQSPGKGLWIGHIYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKGP QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGW MNPNSGNTGYAQKFGQGRVTMTNRTSISTAYMELSS LRSEDVAVYYCARDPYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
349	DVD143L	AB003VL	AB010VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGSGTD FTFTISSLPEDIAITYFCQHFHDLPLAFGGGKVE IKRT VAA PQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSS NIENNHVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGI PDR FSGSKSGTSATLGITGLTQGEADYYCETWDTLSL AGRVFSGGKLTVLG
350	DVD144H	AB010VH	AB003VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDIN WVRQATGQGLEWMGMNPNNSGNTGYAQKFGQGRVTM TRNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPYYYY GMDVWGQGTITVTVSS ASTKGP QVQLQESGPGGLVQPK SETLSLTCTVSGGSGVSSGDYYWTWIRQSPGKGLW IGHIYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLK SSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTVSS
351	DVD144L	AB010VL	AB003VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIENNHVS WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGI PDRFSGSKSGT SATLGITGLTQGEADYYCETWDTLSAGRVFSGG TKLTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CQASQDISNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIAITYFCQHF HLPLAFGGGKVEIKR

[1157]

[1158]

실시예 2.61: DLL4(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 114

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
352	VD257H	AB015VH	AB047VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTFTDWNWIS WVRQAPGKGLWVGVIISPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRADTAIVYCARDNFGGYF DYWGQGTITVTVSS ASTKGP QVQLQSGAEVKKPGA SVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGQGLEWIGWI YPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLSSL TSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTITVTVSS
353	VD257L	AB015VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLPEDFATTYYCQSYTGTITFGGKIKV EIKRT VAA PDIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSS QSLNLSGMRKSLFLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQ SYHLFTFGSGTKLEIKR
354	VD258H	AB047VH	AB015VH	QVQLQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTITVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDWNWISWVRQAPGKGLWVGVIIS NSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTITVTVSS
355	VD258L	AB047VL	AB015VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSLFLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKRT VAA PDIVLTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATTYYCQSS YTGITVFGGKVEIKR

[1159]

[1160]

실시예 2.62: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 115

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
356	VD259H	AB014VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPITYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKG FPQVQLQSGAEL VKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPQGGL WIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYM QLSSLTSEDVAVFCVRDSPFFDYWGQGLTVTVSS
357	VD259L	AB014VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAA PDIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR
358	VD260H	AB047VH	AB014VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGGLWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVFCVRDSPFFDY WGQGLTVTVSS ASTKG PEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINT YTGEPTIYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGLTVTVSS
359	VD260L	AB047VL	AB014VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GKLEIKRT VAA PDIVLTQSPSSLSASVGDRTTIT CSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSG VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYST VPWTFGQGTKVEIKR

[1161]

[1162] 실시예 2.63: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 116

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
360	DVD579H	AB047VH	AB014VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGGLWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVFCVRDSPFFDY WGQGLTVTVSS ASTKG PSVFP LA PEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLE WVGWINTYTGEPITYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYSWYFDVWGQGL TLTVTVSS
361	DVD579L	AB047VL	AB014VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GKLEIKRT VAA PSVFI FP PDIVLTQSPSSLSASV GDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYF TSSSLHSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQYSTVPWTFGQGTKVEIKR
362	DVD580H	AB014VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPITYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKG PSVFP LA PQVQL QQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKL APQGGLWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDT SSSTAYMQLSSLTSEDVAVFCVRDSPFFDYWGQGL TLTVTVSS
363	DVD580L	AB014VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAA PSVFI FP PDIVLTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1163]

[1164] 실시예 2.64: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 117

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
364	DVD587VH	AB047VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYIN WVKLAPQGGLWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLE WVGWINTYTGEPYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGYGSHWYFDVWGQG TLTVSS
365	DVD587VL	AB047VL	AB014VL	DIVLTQSPDLSLAVSLGERVTMCKSSQSLNSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEADVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSG VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYS TVPWTFGQGTKVEIKR
366	DVD588VH	AB014VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGYG SHWYFDVWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLA PQVQL QQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKL APGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDT SSSTAYMQLSSLTSEDYAVYFCVRDSPFFDYWGQG TLTVSS
367	DVD588VL	AB014VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAP DIVLTQSPDLSLAVSLGERVTMCKSSQ SLNSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEADVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR

[1165]

[1166] 실시예 2.65: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 118

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
368	DVD595VH	AB047VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYIN WVKLAPQGGLWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVGWINT YTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYGYGSHWYFDVWGQGTLLTVSS
369	DVD595VL	AB047VL	AB014VL	DIVLTQSPDLSLAVSLGERVTMCKSSQSLNSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEADVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKRT VAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYF TSSSLHSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR
370	DVD596VH	AB014VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGYG SHWYFDVWGQGTLLTVSS ASTKG PQVQLQQSGAEL VKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKLAPGQGLE WIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYM QLSSLTSEDYAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
371	DVD596VL	AB014VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKRT VAAPS VFI FP DIVLTQSPDLSLAVSLGERVT MCKSSQSLNSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEADVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1167]

[1168] 실시예 2.66: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 119

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
372	VD299H	AB062VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGRINHSNSTNYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTVTAADTAVVYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQPSQS LSITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKLEWLGVIW SGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQVFFKMNSLQS NDTAIYYCARALTYDYEFAYWQGTLVTVSA
373	VD299L	AB062VL	AB033VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKEIKR TVAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSF SCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQON NNWPTTFGAGTKLELKR
374	VD300H	AB033VH	AB062VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWQGTLVTVS AASTKGP QVQLQWAGLLKPS ETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIGE INHSNSTNYNPSLKSRTVISVETSKNQFSLKLSV TAADTAVVYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
375	VD300L	AB033VL	AB062VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQONNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQY YSTPRTFGQGTKEIKR

[1169]

[1170]

실시예 2.67: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 120

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
376	DVD385H	AB062	AB033	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKFSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKLEWIGRINHSNSTNYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTVTAADTAVVYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQSGPG LVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGL EWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQVFF KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWQGTLV TVSA
377	DVD385L	AB062	AB033	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKEIKR TVAAPSVFI FPDILLTQSPVILSVS PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDI ADYYCQONNNWPTTFGAGTKLELKR
378	DVD386H	AB033	AB062	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWQGTLVTVS AASTKGPSVFPLAP QVQLQWAG AGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGRINHSNSTNYNPSLKSRTVISVETSKNQF SLKLSSTVTAADTAVVYCARDKWTWYFDLWGRGTLV TVSS
379	DVD386L	AB033	AB062	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQONNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFI FPDIIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVA VYYCQYYSTPRTFGQGTKEIKR

[1171]

[1172]

실시예 2.68: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 121

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
380	DVD389H	AB062	AB033	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSNSTYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLKQSGPG LVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGL EWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFF KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTILV TVSA
381	DVD389L	AB062	AB033	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKVEIKRTVAAPDILLTQSPVILSVSPGERVSF SCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKAYESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQON NNWPTTFGAGTKLELKR
382	DVD390H	AB033	AB062	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTILVTVAASTKGPSVFPLAPQVQLQWGC AGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHSNSTYNPSLKSRTVISVETSKNQF SLKLSSTAAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLV TVSS
383	DVD390L	AB033	AB062	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKAYESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQONNNWPTTFGAGTKLE LKRTVAAPDIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVDPDRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQY YSTPRTFGQGTKVEIKR

[1173]

[1174] 실시예 2.69: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 122

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
384	DVD393H	AB062	AB033	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSNSTYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSSASTKGPPQVQLKQSGPGLVQPSQS LSITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLEWLGVIW SGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSLQ SDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTILVTVA
385	DVD393L	AB062	AB033	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFFPDILLTQSPVILSVS PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDI ADYYCQONNNWPTTFGAGTKLELKR
386	DVD394H	AB033	AB062	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTILVTVAASTKGPPQVQLQWAGAGLLKPS ETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE INHSNSTYNPSLKSRTVISVETSKNQFSLKLSST AAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
387	DVD394L	AB033	AB062	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKAYESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQONNNWPTTFGAGTKLE LKRTVAAPSVFIFFPDIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVDPDRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQYYSTPRTFGQGTKVEIKR

[1175]

[1176] 실시예 2.70: EGFR(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 123

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
388	DVD301H	AB062VH	AB003VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPFSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSSTNYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSSASTKGPPQVQLQESGPGLVKPSST LSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGH IYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSV TAADTAIYVCVRDRVTGAFDINGQCTMTVSS
389	DVD301L	AB062VL	AB003VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSN RNYLAWYQQNPGQPFKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKEIKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGRVTI TCQASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYFCQHF DHLPLAFGGGKVEIKR
390	DVD302H	AB003VH	AB062VH	QVQLQESGPGLVKPFSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY WTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSSTAAADTAIYVCVRDRVTGA FDIWGGGTMTVTVSSASTKGPPQVQLQWAGALLKPS ETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE INHSSTNYNPSLKSRTVISVETSKNQFSLKLSV TAADTAVYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
391	DVD302L	AB003VL	AB062VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFGSGSGTDF FTFTISSLQPEDIATYFCQHFHLPLAFGGGKVE IKRTVAAPDIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYY YSTPRTFGQGTKEIKR

[1177]

[1178] 실시예 2.71: HGF(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 124

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
392	DVD303H	AB062VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPFSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSSTNYNPSLKSRTVIS VETSKNQFSLKLSSTAAADTAVYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSSASTKGPPQVQLVESGGGLVKPGGS LRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYWGQGTLVTVSS
393	DVD303L	AB062VL	AB012VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGTKEIKRTVAAPDIQMTQSPSSVSASVGRVTI TCRASQGISWLAWYQKPGKAPNLLIYEASSLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQA NGFPWTFGQGTKEIKR
394	DVD304H	AB012VH	AB062VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFYWGQGTLVTVSSASTKGPPQVQLQWAGALL KPFSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEW IGEINHSSTNYNPSLKSRTVISVETSKNQFSLKLS SSTAAADTAVYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
395	DVD304L	AB012VL	AB062VL	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAW YQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQANGFWTFGQGTKEIKR IKRTVAAPDIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYY YSTPRTFGQGTKEIKR

[1179]

[1180] 실시예 2.72: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 125

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
396	DVD305H	AB063VH	AB033VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSSASTKGFPQVQLKQSGPGLVQPS QSLISITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKLEWLVG IWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSL QSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTILVTVSA
397	DVD305L	AB063VL	AB033VL	DIQMTQSPSSLSASVCDRVITTCQASQDITNYLW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGT FTFTISSLPEDIATYNCQCENFPITFGQGTLE IKRTVAAPDILLTQSPVILSVSPGERVSPFCRASQ SIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTT FGAGTKLEIKR
398	DVD306H	AB033VH	AB063VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLVGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQSVFFKMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTILVTVSAASTKGFEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKLEWVSY ISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS
399	DVD306L	AB033VL	AB063VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSPFCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVCDRVITTCQASQ DITNYLWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR SGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQCENFPIT FGQGTLEIKR

[1181]

[1182] 실시예 2.73: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 126

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
400	DVD397H	AB063	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLKQSG PGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGK GLEWLVGIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQV FFKMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LTVTVSA
401	DVD397L	AB063	AB033	DIQMTQSPSSLSASVCDRVITTCQASQDITNYLW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYNCQCENFPITFGQGTLE IKRTVAAPSVFIFFPDILLTQSPVILSVSPGERVS FPCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNWPTTFGAGTKLEIKR
402	DVD398H	AB033	AB063	QVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLVGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKQSVFFKMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTILVTVSAASTKGPSVFPLAPEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGK GLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGT MTVTVSS
403	DVD398L	AB033	AB063	DILLTQSPVILSVSPGERVSPFCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE IKRTVAAPSVFIFFPDIIQMTQSPSSLSASVCDRV ITTCQASQDITNYLWYQKPKGKAPKLLIYDASNLE TGVPSPRFGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQ CENFPITFGQGTLEIKR

[1183]

[1184] 실시예 2.74: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 127

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
404	DVD401H	AB063	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPQVQLKQSC PGLVQPSQSLITCTIVSGFSLTNYGVHWRQSPGK GLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSV FFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LVTVSA
405	DVD401L	AB063	AB033	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISLQPEDIAATNCQQCENFPITFGQGTGLE IKRTVAAPDILLTQSPVILSVSPGERVSVFSCRASQ SIGTNIHWYQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTT FGAGTKLEKR
406	DVD402H	AB033	AB063	QVQLKQSGGGLVQPGGSLRLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSVQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPEVQLVESC GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGK GLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGT MTVTSS
407	DVD402L	AB033	AB063	DILLTQSPVILSVSPGERVSVFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE IKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DITNYLWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISLQPEDIAATNCQQCENFPIT FGQGTGLEIKR

[1185]

[1186] 실시예 2.75: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 128

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
408	DVD405H	AB063	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTSSASTKGPOVQLKQSGGLVQPS QSLITCTIVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLEWLG VWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSVQVFFKMNSL QSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTMTVTSA
409	DVD405L	AB063	AB033	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISLQPEDIAATNCQQCENFPITFGQGTGLE IKRTVAAPSVFIFFPDILLTQSPVILSVSPGERVSV FSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQ NNWPTTFGAGTKLEKR
410	DVD406H	AB033	AB063	QVQLKQSGGGLVQPGGSLRLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSVQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTMTVTSSASTKGPEVQLVESGGGLVQPC GSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPCKGLEWVSY ISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTSS
411	DVD406L	AB033	AB063	DILLTQSPVILSVSPGERVSVFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLE IKRTVAAPSVFIFFPDITQMTQSPSSLSASVGDRTI TCQASQDITNYLWYQKPKGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDIAATNCQQ CENFPITFGQGTGLEIKR

[1187]

[1188] 실시예 2.76: EGFR(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 129

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
412	DVD307H	AB063VH	AB003VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVCPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKG QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSGVSSGDYYWTWIRQSPGKLEWI GHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLS SVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTVSS
413	DVD307L	AB063VL	AB003VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYNCQQCEFPITFGQGRLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DITNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR FGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLA FGGGRLEIKR
414	DVD308H	AB003VH	AB063VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSGVSSGDYY WTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKG EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLWVSY ISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNIAKNSLYLQMNS LRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS
415	DVD308L	AB003VL	AB063VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGRLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DITNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR FGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQQCEFPIT FGQGRLEIKR

[1189]

[1190]

실시예 2.77: HGF(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 130

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
416	DVD309H	AB063VH	AB012VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVCPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKG QVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSIYMSWIRQAPGKGLWVSY ISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNIAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYDWGQGTLVTV SS
417	DVD309L	AB063VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNW YQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYNCQQCEFPITFGQGRLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ GISSWLAWYQKPKGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQANGFPWT FGQGRLEIKR
418	DVD310H	AB012VH	AB063VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSIYMS WIRQAPGKGLWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFYDWGQGTLVTVSS ASTKG EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLW VSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNIAKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTV SS
419	DVD310L	AB012VL	AB063VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAW YQKPKGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTD FTLTISSLPEDFATYYCQANGFPWTFGQGRLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DITNYLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR FGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQQCEFPIT FGQGRLEIKR

[1191]

[1192]

실시예 2.78: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 131

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
420	DVD441H	AB069	AB014	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPEV QLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYFTNYGMNWRQAPGKLEWVGW INTYTGEPYAADFKRRTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKPHYYGSSHWYFDVWGQGTLLV TVSS
421	DVD441L	AB069	AB014	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPRDFSGSG SGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQSQKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC SASQDISNYLNWYQKPKGAPKVLIIYFTSSLHSGV PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYST VPWTFGGGTKVEIKR
422	DVD442H	AB014	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTNYGMN WVRQAPGKLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPOV QLVQSGAEV KKPGASVKISCKASGYSTAYYIHVKQAPGQGLE WIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDTSTSTAYM ELRSLRSDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGTLLV TVSS
423	DVD442L	AB014	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNW YQKPKGAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPDSLAVSLGERATISCRASE SDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGSV PRDFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQSQKE VPWTFGGGTKVEIKR

[1193]

[1194]

실시예 2.79: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 132

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
424	DVD447H	AB069	AB014	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVF LAPQVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTNYGMNWRQAPG KLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRTFSLDTSKST AYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYYGSSHWYFDVW GQGTLLTVSS
425	DVD447L	AB069	AB014	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPRDFSGSG SGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQSQKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASV GRVTITCSASQDISNYLNWYQKPKGAPKVLIIYFT SSLHSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQYSTVPWTFGGGTKVEIKR
426	DVD448H	AB014	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTNYGMN WVRQAPGKLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVF LAPQVQL VQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIHVKQ APGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDT STSTAYMELSLRSDTAVYYCARDYDYGMDYWG QGTLLTVSS
427	DVD448L	AB014	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNW YQKPKGAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPDSLAVSLGERAT ISCRASESDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYA ASNQSGVPRDFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAV YCQSQKEVPWTFGGGTKVEIKR

[1195]

[1196]

실시예 2.80: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 133

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
428	DVD453H	AB069	AB014	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLV ESG GGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGK GLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKST AYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVW GQGLTVTVSS
429	DVD453L	AB069	AB014	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESVDNYGIS FMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQGSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC SASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYST VPWTFGGGTKVEIKR
430	DVD454H	AB014	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQL VQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIHWVKQ APGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDTDT STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWG QGLTVTVSS
431	DVD454L	AB014	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPDSLAVSLGERATISCRASE SVDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQGSKE VPWTFGGGTKVEIKR

[1197]

[1198]

실시예 2.81: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 134

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
432	DVD459H	AB069	AB014	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGLTVTVSS ASTKGPEVQLV ESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVGW INTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGLTVT VSS
433	DVD459L	AB069	AB014	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESVDNYGIS FMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQGSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGR VTVITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFT SSLSHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQYSTVPWTFGGGTKVEIKR
434	DVD460H	AB014	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPOVQLV QSGAEV KKPGASVKISCKASGYSTAYYIHWVKQAPGQGLE WIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVT VSS
435	DVD460L	AB014	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTKVE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPDSLAVSLGERAT ISCRASESVDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAA SNQSGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQGSKEVPWTFGGGTKVEIKR

[1199]

[1200]

실시예 2.82: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 135

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
436	DVD443H	AB069	AB070	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTTLVTVSS ASTKG PEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKLEWVAG ITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTTLTVSS
437	DVD443L	AB069	AB070	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASEVDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVDRFSGSG SGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGRVITC RASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYASFLYSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYT TPPTFGGQTKVEIKR
438	DVD444H	AB070	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWI HWVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLVTVSS ASTKG PQVQLVQSGAEVKKP GASVKISCKASGYSTAYYIHWVKQAPGQGLEWIG YISSYNGATNYNQKFKGRVTFTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGTTLTVSS
439	DVD444L	AB070	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSYTPPTFGGQTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPDLSAVSLGERATISCRASE VDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKE VPWTFGGGQTKVEIKR

[1201]

[1202]

실시예 2.83: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 136

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
440	DVD449H	AB069	AB070	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGK GLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQG TLVTVSS
441	DVD449L	AB069	AB070	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASEVDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVDRFSGSG SGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASV GRVITICRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQSYTTPPTFGGQTKVEIKR
442	DVD450H	AB070	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWI HWVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLA PQVQLVQ SGAEVKKPGASVKISCKASGYSTAYYIHWVKQAPG QGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFTTDTST TAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQG TLVTVSS
443	DVD450L	AB070	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGGQTKVE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPDLSAVSLGERAT ISCRASEVDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAA SNQSGVDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVY YCQQSKEVPWTFGGGQTKVEIKR

[1203]

[1204]

실시예 2.84: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 137

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
444	DVD455H	AB069	AB070	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVQAPGK GLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ GLVTVSS
445	DVD455L	AB069	AB070	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESVNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVDFRFGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSKVPWTFGGG TKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC RASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGV PSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYT TPPTFGQGTKVEIKR
446	DVD456H	AB070	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLA PQVQLVQS GAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVQAPG QGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFITDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQ GLVTVSS
447	DVD456L	AB070	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPDLSAVSLGERATISCRASE SVNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGSV PDRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSK VPWTFGGGTKVEIKR

[1205]

[1206]

실시예 2.85: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 138

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
448	DVD461H	AB069	AB070	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTISDYWIHWVQAPGKGLEWVAG ITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLLVTVSS
449	DVD461L	AB069	AB070	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESVNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVDFRFGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSKVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASV GDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYA SFYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQSYTTPPTFGQGTKVEIKR
450	DVD462H	AB070	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGP QVQLVQSGAEVKKP GASVKISCKASGYSFTAYYIHWVQAPGQGLEWIG YISSYNGATNYNQKFKGRVTFITDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGTLLVTVSS
451	DVD462L	AB070	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPDLSAVSLGERAT ISCRASESVNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYA ASNQSGVDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQSKVPWTFGGGTKVEIKR

[1207]

[1208]

실시예 2.86: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 139

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
452	DVD445H	AB069	AB071	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKLEWVGA IYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVS S
453	DVD445L	AB069	AB071	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGSVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITC RASQVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLAGSV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNT SPLTFGGGTKEIKR
454	DVD446H	AB071	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLTVSS ASTKG QVQLVQSGAEVKK PGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWI GYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDTSTSTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGMDYWGQGTLLTVS S
455	DVD446L	AB071	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLAGSVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGGGTKE IKR TVAAPD DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASE SDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGSV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKE VPWTFGGGTKEIKR

[1209]

[1210]

실시예 2.87: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 140

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
456	DVD451H	AB069	AB071	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLA EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGK GLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQ GTLLTVSS
457	DVD451L	AB069	AB071	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGSVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAA SNLAGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSNTSPLTFGGGTKEIKR
458	DVD452H	AB071	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLA QVQLVQ SGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAP GQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGMDYWGQ GTLLTVSS
459	DVD452L	AB071	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLAGSVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGGGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPDLSAVSLGERAT ISCRASESDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAA SNQSGSVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQSKEVPWTFGGGTKEIKR

[1211]

[1212]

실시예 2.88: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 141

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
460	DVD457H	AB069	AB071	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDDTSTSTAYMELRSLRSDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGK GLEWVGAIYPYSGYINADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQ GTLVTVSS
461	DVD457L	AB069	AB071	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC RASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLAGSV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNT SPLTFGGGTKEIKR
462	DVD458H	AB071	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYINADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPQVQLVQ SGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAP GQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFDDTST STAYMELRSLRSDTAVYYCARDYDYGMDYWGQ GTLVTVSS
463	DVD458L	AB071	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGSVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGGGTKEI IKR TVAAPDIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASE SDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKE VPWTFGGGTKEIKR

[1213]

[1214]

실시예 2.89: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 142

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
464	DVD463H	AB069	AB071	12345678901234567890123456789012345 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH WVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTF TDDTSTSTAYMELRSLRSDTAVYYCARDYDYG MDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAI YPYSGYINADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLVTVS S
465	DVD463L	AB069	AB071	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGIS FMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIKR TVAAPSVFIFFPD IQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SNLAGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSNTSPLTFGGGTKEIKR
466	DVD464H	AB071	AB069	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYINADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKG PVQLVQSGAEVKK PGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAPGQGLEWIG YISSYNGATNYNQKFKGRVTFDDTSTSTAYMEL RSLRSDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGTLLVTVS S
467	DVD464L	AB071	AB069	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGSVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGGGTKEI IKR TVAAPSVFIFFPD IVMTQSPDLSAVSLGERAT ISCRASESDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAA SNQSGGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQSKEVPWTFGGGTKEIKR

[1215]

[1216]

실시예 2.90: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 143

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
468	DVD465H	AB015	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGT ^L LVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKLEWVAGI TPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARFVF ^L FLPYAMDYWGQGT ^L LVTVSS
469	DVD465L	AB015	AB070	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTD FTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTGT ^V TFGQGTKV EIKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS QDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR FSGSGSGTDFTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTTP TFGQGTKVEIKR
470	DVD466H	AB070	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVF ^L FLPY AMDYWGQGT ^L LVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFTDNNWISWVRQAPGKLEWVG YISPN ^S GFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGT ^L LVTVSS
471	DVD466L	AB070	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTD FTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTTP ^T TFGQGTKVE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTDFTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTGT ^V TFGQGTKVEIKR

[1217]

[1218]

실시예 2.91: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 144

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
472	DVD471H	AB015	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGT ^L LVTVSS ASTKGPSVFPFLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGK LEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARFVF ^L FLPYAMDYWGQGT LVTVSS
473	DVD471L	AB015	AB070	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTD FTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTGT ^V TFGQGTKV EIKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTDFTLT ^I SSLPEDFATYYCQ QSYTTP ^T TFGQGTKVEIKR
474	DVD472H	AB070	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVF ^L FLPY AMDYWGQGT ^L LVTVSS ASTKGPSVFPFLAPE EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNNWISWVRQAPG KGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGT LVTVSS
475	DVD472L	AB070	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTD FTLT ^I SSLPEDFATYYCQSYTTP ^T TFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASF ^L YSGVPSR ^F SGSGSGTDFTLT ^I SSLPEDFATYYCQ QSYTGT ^V TFGQGTKVEIKR

[1219]

[1220]

실시예 2.92: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 145

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
476	DVD477H	AB015	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTILVTSS ASTKGPSVFPLA EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKG LEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT LVTSS
477	DVD477L	AB015	AB070	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTGTITFGQGTKV EIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS QDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPP TFGQGTKVEIKR
478	DVD478H	AB070	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTILVTSS ASTKGPSVFPLA EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPG KGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGT LVTSS
479	DVD478L	AB070	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTGT TFGQGTKVEIKR

[1221]

[1222]

실시예 2.93: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 146

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
480	DVD483H	AB015	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTILVTSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKLEWVAGI TPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTILVTSS
481	DVD483L	AB015	AB070	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTGTITFGQGTKV EIKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF VSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSYTTPPTFGQGTKVEIKR
482	DVD484H	AB070	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTILVTSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKLEWVG YIPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTILVTSS
483	DVD484L	AB070	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF VSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSYTGTITFGQGTKVEIKR

[1223]

[1224]

실시예 2.94: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 147

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
484	DVD467H	AB015	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAI YPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLVTVSS
485	DVD467L	AB015	AB071	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS QVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSQNTSPL TFGQGTKVEIKR
486	DVD468H	AB071	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLEWV GYISPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLLVTVSS
487	DVD468L	AB071	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSQNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTGT TFGQGTKVEIKR

[1225]

[1226] 실시예 2.95: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 148

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
488	DVD473H	AB015	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGK LEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQ GLTVTVSS
489	DVD473L	AB015	AB071	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SQNTSPLTFGQGTKVEIKR
490	DVD474H	AB071	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAP GKGLEWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQ GLTVTVSS
491	DVD474L	AB071	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSQNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSYTGTVTFGQGTKVEIKR

[1227]

[1228] 실시예 2.96: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 149

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
492	DVD479H	AB015	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYYISPNISGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKG LEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQG TLVTVSS
493	DVD479L	AB015	AB071	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QVIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPL TFGQGTKVEIKR
494	DVD480H	AB071	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAP GKGLEWVGYYISPNISGFTYYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQG TLVTVSS
495	DVD480L	AB071	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFS SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTV TFGQGTKVEIKR

[1229]

[1230]

실시예 2.97: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 150

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
496	DVD485H	AB015	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYYISPNISGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAI YPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLVTVSS
497	DVD485L	AB015	AB071	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQVIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSNTPSPLTFGQGTKVEIKR
498	DVD486H	AB071	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLEWV GYISPNISGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ NSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLLVTVSS
499	DVD486L	AB071	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKV IKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTGTVTFGQGTKVEIKR

[1231]

[1232]

실시예 2.98: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 151

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
500	DVD469H	AB015	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLVWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMNWVRQAPGK LEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA YLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWG QGTLVTVSS
501	DVD469L	AB015	AB014	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKRT VAA PSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYSTVPTFGQGTKVEIKR
502	DVD470H	AB014	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMN WVRQAPGKGLVWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQ APGKGLVWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDVWG QGTLVTVSS
503	DVD470L	AB014	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTVPTFGQGTKVE IKRT VAA PSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFV SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTGTVTFGQGTKVEIKR

[1233]

[1234]

실시예 2.99: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 152

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
504	DVD475H	AB015	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLVWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMNWVRQAPGK LEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA YLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWG QGTLVTVSS
505	DVD475L	AB015	AB014	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTVTFGQGTKV EIKRT VAA PD DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAS QDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPW TPGQGTKVEIKR
506	DVD476H	AB014	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFNTYGMN WVRQAPGKGLVWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQ APGKGLVWVGYSIPNSGFTYYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDVWG QGTLVTVSS
507	DVD476L	AB014	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPTFGQGTKVE IKRT VAA PD DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTGT TFGQGTKVEIKR

[1235]

[1236]

실시예 2.100: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 153

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
508	DVD481H	AB015	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNIWIS WVRQAPGKGLEWVGWYISPNISGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWI NTYTGEPYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSL RAEDTAVYYCAKYPHYGGSSHWYFDVWGQGTLLVTV SS
509	DVD481L	AB015	AB014	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYSASFVLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTGTFTFGQGTKV EIKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRTV TITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYSTVPWTFGQGTKVEIKR
510	DVD482H	AB014	AB015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFTDNIWISWVRQAPGKGLE WVGWYISPNISGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDVWGQGTLLVTV SS
511	DVD482L	AB014	AB015	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQKPKGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTVPWTFGQGTKVE IKR TVAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRTV TITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFVLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTGTFTFGQGTKVEIKR

[1237]

[1238]

실시예 2.101: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 154

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
512	DVD487H	AB072	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRY YFDYWGQGTLLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVG WINTYTGEPYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYGGSSHWYFDVWGQGTLLV TVSS
513	DVD487L	AB072	AB014	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGKNAPRLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR
514	DVD488H	AB014	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLQQSGPEL VKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGQGLE WIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSKSSSTAYM ELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFDYWGQGTLL TVSS
515	DBD488L	AB014	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNWLAWYQKPGKNAPRLISGATSLETGVPSRF SGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1239]

[1240]

실시예 2.102: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 155

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
516	DVD493H	AB072	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYGSR YFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDV WGQGTTLTVSS
517	DVD493L	AB072	AB014	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSPRFGSGSGKD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PSVF IF PPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSAQDISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSSLH SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFGQGTKEIKR
518	DVD494H	AB014	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQL QQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQ KPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDK SSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYGSRYYFDY WGQGTTLTVSS
519	DVD494L	AB014	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAQDISNYLNW YQKPGKAPKVLITYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYYSTVPWTFGQGTKE IKRT VAA PSVF IF PPDIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLLISGATSLE TCVPSRFGSGSGKDYTLISITSLQTEDVATYYCQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1241]

[1242] 실시예 2.103: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 156

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
520	DVD499H	AB072	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYGSR YFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDV WGQGTTLTVSS
521	DVD499L	AB072	AB014	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSPRFGSGSGKD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PDQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAQ DISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYSTVPWT FGQGTKEIKR
522	DVD500H	AB014	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQL QQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQ KPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDK SSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYGSRYYFDY WGQGTTLTVSS
523	DVD500L	AB014	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSAQDISNYLNW YQKPGKAPKVLITYFTSSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYYSTVPWTFGQGTKE IKRT VAA PDQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNWLAWYQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSPRF SGSGSGKDYTLISITSLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1243]

[1244] 실시예 2.104: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 157

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
524	DVD505H	AB072	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYSRY YFDYWGGTTLTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKLEWVG WINTYTGPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGTTLV TVSS
525	DVD505L	AB072	AB014	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAAPS VFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCSAQDISNYLNWYQKPGKAPKVLITYFTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFGGGTKEIKR
526	DVD506H	AB014	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKLEWVGWINTYTGPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPE EVQLQQSGPEL VKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGGLE WIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSSTAYM ELSSLTSEDSAVYYCASYYYSRYFDYWGGTTL TVSS
527	DVD506L	AB014	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSAQDISNYLNW YQKPGKAPKVLITYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGTKEIKR LKRT VAAPS VFI FP DIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLLISGATSLE TGVPSRFSGSGSGDKDYTLTITSLQTEDVATYYCQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1245]

[1246] 실시예 2.105: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 158

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
528	DVD489H	AB072	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYSRY YFDYWGGTTLTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTTISDYWIHWVRQAPGKLEWVA GITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTTLTVS S
529	DVD489L	AB072	AB070	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGGTKEIKR
530	DVD490H	AB070	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTISDYWIH WVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE EVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGGLEWIG LINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCASYYYSRYFDYWGGTTLTVS S
531	DVD490L	AB070	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGGTKEIKR LKRT VAAP DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNWLAWYQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRF SGSGSGDKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1247]

[1248] 실시예 2.106: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 159

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
532	DVD495H	AB072	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRY YFDYWGGQTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPG KGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ GTLTVTVSS
533	DVD495L	AB072	AB070	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRFGSGSGKD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PSVFI PPDIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
534	DVD496H	AB070	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLQGS GPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPG QGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFYFDYWGG GTTTLTVSS
535	DVD496L	AB070	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTD FTLTITSSLPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKRT VAA PSVFI PPDIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLISGATSLE TGVPSRFGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1249]

[1250]

실시예 2.107: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 160

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
536	DVD501H	AB072	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRY YFDYWGGQTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPG KGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ GTLTVTVSS
537	DVD501L	AB072	AB070	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRFGSGSGKD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
538	DVD502H	AB070	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQLQGS GPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPG QGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFYFDYWGG GTTTLTVSS
539	DVD502L	AB070	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTD FTLTITSSLPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKRT VAA DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNWLAWYQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRF SGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1251]

[1252]

실시예 2.108: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 161

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
540	DVD507H	AB072	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRY YFDYWGGQTTLTVSSASTKGPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVA GITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARFVFLPYAMDYWGQGTLLTVS S
541	DVD507L	AB072	AB070	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNLAW YQKPGNAPRLISGATSLETGVPSPRFGSGSGKD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRTVAAPSVFIFFPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVANYQKPKGAPKLLIYSASFY SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ SYTTPPTFGQGTKEIKR
542	DVD508H	AB070	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFLPY AMDYWGQGTLLTVSSASTKGPEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGQGLEWIG LINPYNDGTYNEKFKVKATLSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFDYWGGQTTLTVS S
543	DVD508L	AB070	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKE IKRTVAAPSVFIFFPDIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNLAWYQKPGNAPRLISGATSLE TGVPSRFGSGSGKDYTLSTISLQTEDVATYYCQQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1253]

[1254]

실시예 2.109: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 162

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
544	DVD491H	AB072	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYYGSRY YFDYWGGQTTLTVSSASTKGPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVG AIYPYSGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTV SS
545	DVD491L	AB072	AB071	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNLAW YQKPGNAPRLISGATSLETGVPSPRFGSGSGKD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRTVAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ VIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSNSTSLT FGQGTKEIKR
546	DVD492H	AB071	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGQGLEWIG LINPYNDGTYNEKFKVKATLSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCASYYYGSRYFDYWGGQTTLTV SS
547	DVD492L	AB071	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSNSTSLTFGQGTKE IKRTVAAPDIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNLAWYQKPGNAPRLISGATSLETGVPSPRF SGSGSGKDYTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1255]

[1256]

실시예 2.110: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 163

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
548	DVD497H	AB072	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDNAVYYCASYYYGSRY YFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPG KGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYVCARWGHSTSPWAMDYWG QGTTLTVSS
549	DVD497L	AB072	AB071	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNLAW YQQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRFGSGSGSKD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PSVFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL ASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFGQGTKEIKR
550	DVD498H	AB071	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWI HWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYVCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQK PGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSBKSS STAYMELSSLTSEDNAVYYCASYYYGSRYFDYWG QGTTLTVSS
551	DVD498L	AB071	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSSNTSPLTFGQGTKE IKRT VAA PSVFI FP DIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNLAWYQQKPGNAPRLISGATSLE TGVPSRFGSGSGSKDYTLSTISLQTEDVATYYCQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1257]

[1258] 실시예 2.111: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 164

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
552	DVD503H	AB072	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDNAVYYCASYYYGSRY YFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPG KGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYVCARWGHSTSPWAMDYWG QGTTLTVSS
553	DVD503L	AB072	AB071	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNLAW YQQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRFGSGSGSKD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PDQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ VIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSSNTSPLT FGQGTKEIKR
554	DVD504H	AB071	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWI HWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYVCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQK PGGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSBKSS STAYMELSSLTSEDNAVYYCASYYYGSRYFDYWG QGTTLTVSS
555	DVD504L	AB071	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSSNTSPLTFGQGTKE IKRT VAA PDQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASD HINNLAWYQQKPGNAPRLISGATSLETGVPSRF SGSGSGSKDYTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLT FGAGTKLELKR

[1259]

[1260] 실시예 2.112: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 165

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
556	DVD509H	AB072	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVIN WVKQKPGQGLEWIGLINPYNDGTYNEKFKVKATL TSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCASYYGSR YFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKLEWVG AIYFPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTTLVTV SS
557	DVD509L	AB072	AB071	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAW YQKPGNAPRLISGATSLETGVPSPRFSGSGSKD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSIPLTFGAGTKLE LKRT VAA PSVFI FP DIQMTQSPSSLSASVGDRT ITCRASQVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFGQGTKEIKR
558	DVD510H	AB071	AB072	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKLEWVGAIYFPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVINWVKQKPGQGLEWI GLINPYNDGTYNEKFKVKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCASYYGSRYYFDYWGQGTTLTV SS
559	DVD510L	AB071	AB072	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKE IKRT VAA PSVFI FP DIQMTQSSSYLSVSLGGRVT ITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLISGATSLE TGVPSPRFSGSGSGDYTLSTISLQTEDVATYYCQ YWSIPLTFGAGTKLELKR

[1261]

[1262]

실시예 2.113: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 166

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
560	DVD511H	AB073	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMN WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGYFTINYGMINWVRQAPGKLEWVG WINTYTGEPTYAADFKRRFTSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGTTLV TVSS
561	DVD511L	AB073	AB014	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCSRSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRPGVPAFRFSGSLIG DKAALTTGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCS ASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTV PWTFGQGTKEIKR
562	DVD512H	AB014	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLQQSGPEL EKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWKQSNKGSLE WIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYM QLKSLTSEDSAVYYCARNYDYGCCFDYWGQGTTL TVSS
563	DVD512L	AB014	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKE IKRT VAA QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCSRSTG AVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRPGVPA RFSGSLIGDKAALTTGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGGTKLTVLG

[1263]

[1264]

실시예 2.114: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 167

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
564	DVD517H	AB073	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMN WVKQSNQKSLSEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDV WGQGTTLTVSS
565	DVD517L	AB073	AB014	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAGVGPARGSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGK LTVLG QPKAAPSVTLFPPD IQMTQSPSSLSASVGD RVTITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQYSTVPWTFGGGTKVEIKR
566	DVD518H	AB014	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQL QQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNVKQ SNQKSLSEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDK SSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDY WGQGTTLTVSS
567	DVD518L	AB014	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGGGTKVE IKRT VAAAPSVFI PPQAVVTQESALTTSPGETVTTL TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNN RAGVGPARGSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGKTLTVLG

[1265]

[1266]

실시예 2.115: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 168

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
568	DVD523H	AB073	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMN WVKQSNQKSLSEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDV WGQGTTLTVSS
569	DVD523L	AB073	AB014	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAGVGPARGSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGK LTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCS ASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSTV PWTFGGGTKVEIKR
570	DVD524H	AB014	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQL QQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNVKQ SNQKSLSEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDK SSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDY WGQGTTLTVSS
571	DVD524L	AB014	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGGGTKVE IKRT VAAAP QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTG AVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAGVPA RFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGKTLTVLG

[1267]

[1268]

실시예 2.116: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 169

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
572	DVD529H	AB073	AB014	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMN WVKQSNKGKLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGYTFITNYGMNWVRQAPGKGLEWVG WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAKYPHYGYSSHWYFDVWGQGTTLV TVSS
573	DVD529L	AB073	AB014	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGK LTVL GGPKAAPSVTLFPP DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQYSTVPWTFGGQTKVEIKR
574	DVD530H	AB014	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLQQSGPEL EKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNWVKQSNKSL WIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYM QLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQGTTL TVSS
575	DVD530L	AB014	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCSASQDISNYLNW YQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGGQTKVE IKRT VAAAPSVFI FPQAVVTQESALTTSPGETVTTL TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNN RAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGKTLTVLG

[1269]

[1270]

실시예 2.117: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 170

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
576	DVD513H	AB073	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMN WVKQSNKGKLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVA GITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTTLTVS S
577	DVD513L	AB073	AB070	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGK LTVL GGPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCR ASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFYSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYTT PPTFGQGTVEIKR
578	DVD514H	AB070	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLQQSGPELEK PGASVKISCKASGYSTFTGYNMNWVKQSNKGKLEWIG NIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLK SLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQGTTLTVS S
579	DVD514L	AB070	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTVEIK IKRT VAAAP QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTG AVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPA RFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGKTLTVLG

[1271]

[1272]

실시예 2.118: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 171

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
580	DVD519H	AB073	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMN WVKQSNKGSLIEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPG KGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ GTLTVTVSS
581	DVD519L	AB073	AB070	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCSRSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAPSVTLFPPDIQMTQSPSSLSASVGD RVTTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFRSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYY CQQSYTTPPTFGQGTKVEIKR
582	DVD520H	AB070	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLQGS GPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWKQSNK KSLIEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSS TAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQ GTTTLTVSS
583	DVD520L	AB070	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFRSGSGSGTD FTLTITSSLPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPFQAVVTQESALTTSPGETVTTL TCRSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNN RAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLG

[1273]

[1274]

실시예 2.119: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 172

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
584	DVD525H	AB073	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMN WVKQSNKGSLIEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPG KGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ GTLTVTVSS
585	DVD525L	AB073	AB070	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCSRSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCR ASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQSYTT PPTFGQGTKVEIKR
586	DVD526H	AB070	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPEVQLQGS GPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWKQSNK KSLIEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSS TAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQ GTTTLTVSS
587	DVD526L	AB070	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFRSGSGSGTD FTLTITSSLPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCSRSTG AVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPA RFRSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGGTKLTVLG

[1275]

[1276]

실시예 2.120: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 2) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 173

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
588	DVD531H	AB073	AB070	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMN WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPKGLEWVA GITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARFVFPLPYAMDYWGQGTTLTVS S
589	DVD531L	AB073	AB070	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAPSVTLFPPD IQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVTAVAWYQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGSYTTPTFGGQGTKVEIKR
590	DVD532H	AB070	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARFVFPLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLQQSGPELEKPG ASVKISCKASGYSFTGYNMNNWVKQSNKGSLEWIG NIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLK SLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQGTTLTVS S
591	DVD532L	AB070	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVTAVAW YQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQGSYTTPTFGGQGTKVE IKRT VAAAPSVFI PPQAVVTQESALTTSPGETVTTL TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNN RAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLG

[1277]

[1278]

실시예 2.121: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 174

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
592	DVD515H	AB073	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMN WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPKGLEWVC AIYPYSGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTTLTV SS
593	DVD515L	AB073	AB071	QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCR ASQVIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGSNTS PLTFQGQGTKVEIKR
594	DVD516H	AB071	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPKGLEWVGAIIYPYSGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLQQSGPELEK PGASVKISCKASGYSFTGYNMNNWVKQSNKGSLEWI GNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQL KSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQGTTLTV SS
595	DVD516L	AB071	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSPRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQGSNTSPLTFQGQGTKVE IKR TVAAP QAVVTQESALTTSPGETVTTLTCRSSTG AVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPA RFSGLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGGTKLTVLG

[1279]

[1280]

실시예 2.122: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 175

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
596	DVD521H	AB073	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNM WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPG KGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWG QGTLTVTVSS
597	DVD521L	AB073	AB071	QAVVTQESALTTSPGETVTILTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHFLTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAPSVTLFPP DIQMTQSPSSLSASVGD RVITICRASQVIRRLAWYQQKPKGAPKLLIYAAS NLASGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR
598	DVD522H	AB071	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLQQ SGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNVKQSN GKSLWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSS STAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWG QGTLTVTVSS
599	DVD522L	AB071	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQQKPKGAPKLLIYAASNLASGVPSRFRSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP QAVVTQESALTTSPGETVTIL TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHFLTGLIGGTNN RAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLG

[1281]

[1282] 실시예 2.123: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 176

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
600	DVD527H	AB073	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNM WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPG KGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWG QGTLTVTVSS
601	DVD527L	AB073	AB071	QAVVTQESALTTSPGETVTILTCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHFLTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTK LTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR ASQVIRRLAWYQQKPKGAPKLLIYAASNLASGVPS RFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTS PLTFGQGTKVEIKR
602	DVD528H	AB071	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLQQ SGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNVKQSN GKSLWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSS STAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWG QGTLTVTVSS
603	DVD528L	AB071	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQQKPKGAPKLLIYAASNLASGVPSRFRSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAP QAVVTQESALTTSPGETVTILTCRSSTG AVTTSNYANWVQEKPDHFLTGLIGGTNNRAPGVP RFRSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNH WVFGGGTKLTVLG

[1283]

[1284] 실시예 2.124: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 3) 및 DLL4(서열 4) DVD-Ig의 생성

표 177

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
604	DVD533H	AB073	AB071	12345678901234567890123456789012345 EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMN WVKQSNKGSLEWIGNIDPYFGGTNYNQKFKGKATL TVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARNYDYDGG CFDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQVP GGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVG AIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTTLTV SS
605	DVD533L	AB073	AB071	QAVVTQESALTTSPGETVTITCRSSTGAVTTSNYA NWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLIG DKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGKTK LTVLG QPKAAPSVTLFPP DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQVIRRLAWYQQKPKGAPKLLIYAAS NLASGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR
606	DVD534H	AB071	AB073	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLQQSGPELEK PGASVKISCKASGYSTFTGYNMNWKQSNKGSLEWI GNIDPYFGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQL KSLTSEDSAVYYCARNYDYDGGCFDYWGQGTTLTV SS
607	DVD534L	AB071	AB073	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQVIRRLAW YQQKPKGAPKLLIYAASNLASGVPSRFRSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP QAVVTQESALTTSPGETVTIT CRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNN RAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC ALWYSNHWVFGGKTLTVLG

[1285]

[1286]

실시예 2.125: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 178

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
608	DVD387H	AB062	AB004	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNLSKSRVTIS VETSKNQFSLKLSSTVTAADTAVYCARDKWTWYFD LWGRGTLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LTVTVSS
609	DVD387L	AB062	AB004	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYCCQYYSTPRTFG QGKTKVEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSAS VGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIY SASFLYSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKR
610	DVD388H	AB004	AB062	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLQQW GAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYSWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTNYPNLSKSRVTISVETSKNQ FSLKLSSTVTAADTAVYCARDKWTWYFDLWGRGTL TVTVSS
611	DVD388L	AB004	AB062	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKGAPKLLIYASFLYSGVPSRFRSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP DIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVDPDRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA YYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR

[1287]

[1288]

실시예 2.126: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 179

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
612	DVD391H	AB062	AB004	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPSETLSLTCVAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGGINHSGSTNYPNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIHWRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSS
613	DVD391L	AB062	AB004	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGKTVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQH YTPPTFGQGKTVEIKR
614	DVD392H	AB004	AB062	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLQQW GAGLLKPSETLSLTCVAVYGGSFSGYYWSWIRQPPG KGLEWIGGINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVETSKN QFSLKLSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTL VTVSS
615	DVD392L	AB004	AB062	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGKTVEI KR TVAAP DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRE SGVDRFSGSRSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQY YSTPRTFGQGKTVEIKR

[1289]

[1290]

실시예 2.127: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 180

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
616	DVD395H	AB062	AB004	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPSETLSLTCVAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGGINHSGSTNYPNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFINIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLVTVSS
617	DVD395L	AB062	AB004	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFG QGKTVEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSAS VGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHYTTPPTFGQGKTVEIKR
618	DVD396H	AB004	AB062	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPE QVQLQQWAGALLKP SETLSLTCVAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
619	DVD396L	AB004	AB062	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGKTVEI KR TVAAPSVFI FPDIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQYYSTPRTFGQGKTVEIKR

[1291]

[1292]

실시예 2.128: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 181

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
620	DVD683H	AB062	AB004	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQWAGALLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGELNHSSTNYNPSLKSRTVTS VETSKNQFSLKLSVTAADTAVYVCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
621	DVD683L	AB062	AB004	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGPPKLLIYWASTRESGVPRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEADVAYYCQQYYSTPRTFG QGKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTTI TCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQH YTPPTFGQGKVEIKR
622	DVD684H	AB004	AB062	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLQWAGALLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGELNHSSTNYNPSLKSRTVTSVETSKNQFSLKLSVTAADTAVYVCARDKWTWYFDLWGRGTLTVTVSS
623	DVD684L	AB004	AB062	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYYTTPPTFGQGKVEIKR TVAAP DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEADVAYYCQQYYSTPRTFGQGKVEIKR

[1293]

[1294]

실시예 2.129: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 182

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
624	DVD399H	AB063	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
625	DVD399L	AB063	AB004	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQDITNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLGTGVPSPRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYNCQQCFNPTITFGQGTREIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYYTTPPTFGQCTKVEIKR
626	DVD400H	AB004	AB063	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKLEWVSYISSSSSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS
627	DVD400L	AB004	AB063	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYYTTPPTFGQGTREIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDITNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLGTGVPSPRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYNCQQCFNPTITFGQGTREIKR

[1295]

[1296]

실시예 2.130: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 183

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
628	DVD403H	AB063	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVS ~~Y~~ ISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRD ~~NA~~ KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQG TLVTVSS
629	DVD403L	AB063	AB004	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQCTKVEIKR
630	DVD404H	AB004	AB063	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPG KGLEWVS ~~Y~~ ISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKN SLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQG TMVTVSS
631	DVD404L	AB004	AB063	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQCTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTLTISSLQPEDATYNCQQCENFPIT FGQCTRLIKR

[1297]

[1298]

실시예 2.131: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 184

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
632	DVD407H	AB063	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVS ~~Y~~ ISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRD ~~NA~~ KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTMTVTVSS
633	DVD407L	AB063	AB004	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFY SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGQCTKVEIKR
634	DVD408H	AB004	AB063	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTMTVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVS YISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNLSLYLQMN SLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS
635	DVD408L	AB004	AB063	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQCTKVE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDFTFTLTISSLQPEDATYNCQQ CENFPITFGQCTRLIKR

[1299]

[1300]

실시예 2.132: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 185

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
636	DVD685H	AB063	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLVQVSSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMTVTSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLVQVAVR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTILVTSS
637	DVD685L	AB063	AB004	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYNCQQCFNPFITFGQGTGLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPT FGQGTKEIKR
638	DVD686H	AB004	AB063	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLVQVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTILVTSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLVQV YISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTSS
639	DVD686L	AB004	AB063	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKEIKR
				IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPR FGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQCFNPFIT FGQGTGLEIKR

[1301]

[1302]

실시예 2.133: 링커 세트 1을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 186

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
640	DVD409H	AB067	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLVQVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWQGTILVTSS ASTKGP VQLKQSGPGLVQPS QSLSIITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLVQV IWSGGNTDYNTPFTRSLINKDNKSKQVFFKMNSL QSNDAIYYCARALTYDYDFAYWGQGTILVTSA
641	DVD409L	AB067	AB033	QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSDDVGSYNV SWYQQHPGKAPKLLIYEVSRPSPGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG QPKAAP DILLTQSPVILSVSPGERVSFS CRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISG IPSRFGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYCCQNN NWPTTFGACTKLELKR
642	DVD410H	AB033	AB067	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSIITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLVQVLSGGNTDYNTPFTRSLIN KDNKSKQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYDF FAYWGQGTILVTSA ASTKGP EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLVQVSS ISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTILVTSS
643	DVD410L	AB033	AB067	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYCCQNNNWPTTFGACTKLE LKR TVAAP QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTS DVGSYNVSWYQQHPGKAPKLLIYEVSRPSPGVSN RFGSGSGNTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTVLG

[1303]

[1304]

실시예 2.134: 링커 세트 2를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 187

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
644	DVD413H	AB067	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQSG PGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGK GLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQV FFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LVTVSA
645	DVD413L	AB067	AB033	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNV SWYQHPGKAPKLIIEVSVQRPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG QPKAAPSVTLFPP DILLTQSPVILSVSP GERVFSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLIKY ASESISGIPSRFGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD YYCQNNNWPTTFGAGTKLELKR
646	DVD414H	AB033	AB067	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTTLVTVSA ASTKGPSVFPLAP EVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGK GLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGT LVTVSS
647	DVD414L	AB033	AB067	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFIFPP QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGSYNVSWYQHPGKAPKLIIEVSVQ RPSGVSNRFGSGSGNTASLTISGLQTEDEADYCC SYAGSSIFVIFGGGTKVTILG

[1305]

[1306]

실시예 2.135: 링커 세트 3을 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 188

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
648	DVD417H	AB067	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQSG PGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGK GLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSINKDNKSQV FFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LVTVSA
649	DVD417L	AB067	AB033	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNV SWYQHPGKAPKLIIEVSVQRPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG QPKAAP DILLTQSPVILSVSPGERVFSF CRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLIKYASESISG IPSRFGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNN NWPTTFGAGTKLELKR
650	DVD418H	AB033	AB067	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTTLVTVSA ASTKGPSVFPLAP EVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGK GLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGT LVTVSS
651	DVD418L	AB033	AB067	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHW YQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLE LKR TVAAP QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNVSWYQHPGKAPKLIIEVSVQRPSGVSN RFGSGSGNTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTILG

[1307]

[1308]

실시예 2.136: 링커 세트 4를 이용한 EGFR(서열 2) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 189

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
652	DVD421H	AB067	AB033	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLLVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQPS QSLISITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPCKGLEWLV IWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSL QSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVSA
653	DVD421L	AB067	AB033	QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSSDVGSYNNV SWYQHPGKAPKLIIEVVSQRPSGVSNRFGSGSKG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG QPKAAPSVTLFPP DILLTQSPVILSVSP GERVFSFCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLIKY ASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD YYCQONNNWETTFGAGTKLELKR
654	DVD422H	AB033	AB067	QVQLKQSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPCKGLEWLVGIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNGKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEF FAYWGQGTLLTVSS ASTKGP EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSS ISSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLLTVSS
655	DVD422L	AB033	AB067	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFCRASQSIGTNIHW YQORTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQONNNWETTFGAGTKLE LKR TVAAPSVFIFPP QSALTQPASVSGSPGQSIIT SCTGTSSDVGSYNNVSWYQHPGKAPKLIIEVVSQ RPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYC CSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG

[1309]

[1310]

실시예 2.137: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 190

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
656	DVD411H	AB067	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS
657	DVD411L	AB067	AB004	QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSSDVGSYNNV SWYQHPGKAPKLIIEVVSQRPSGVSNRFGSGSKG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG QPKAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKEIKR
658	DVD412H	AB004	AB067	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSS ISSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLLTVSS
659	DVD412L	AB004	AB067	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKE IKR TVAAP QSALTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSS DVGSYNNVSWYQHPGKAPKLIIEVVSQRPSGVSN RFGSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTVLG

[1311]

[1312]

실시예 2.138: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 191

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
660	DVD415H	AB067	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQG TLTVSS
661	DVD415L	AB067	AB004	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIEVSVSRPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSI FVIFGGG TKVTVLG QPKAAPSVTLFPPD IQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQOHYTTPTFGQGTKEIKR
662	DVD416H	AB004	AB067	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPG KGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQG TLTVSS
663	DVD416L	AB004	AB067	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQOHYTTPTFGQGTKEI KR TVAAPSVFIFPPQ SALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIEVSVQ RPSGVSNRFGSGSGNTASLTISGLQTEDEADYYC CSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG

[1313]

[1314]

실시예 2.139: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 192

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
664	DVD419H	AB067	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQG TLTVSS
665	DVD419L	AB067	AB004	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIEVSVSRPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSI FVIFGGG TKVTVLG QPKAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOHY TTPPTFGQGTKEIKR
666	DVD420H	AB004	AB067	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPG KGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQG TLTVSS
667	DVD420L	AB004	AB067	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQOHYTTPTFGQGTKEI KR TVAAPQ SALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIEVSVSRPSGVSN RESGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTVLG

[1315]

[1316]

실시예 2.140: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 ErbB3(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 193

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
668	DVD423H	AB067	AB004	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGGQGLTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPNTGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS
669	DVD423L	AB067	AB004	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNV SWYQQHPGKAPKLIIEVSRQPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQTEDEADYCCSYAGSSI FVIFGGG TKVTVLG QPKAAPSVTLFPP DIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFGSGRSGDTFTLTISLQPEDFAT YYCQOHYTPPTFGQGTKVEIKR
670	DVD424H	AB004	AB067	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPNTGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGLTVTVSS ASTKGP EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVS ISSSSGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGLTVTVSS
671	DVD424L	AB004	AB067	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKGAPKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGRSGDT FTLTISLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKVEI KR TVAAPSVFIFPPQ SALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGSYNVSWYQQHPGKAPKLLIIEVSQ RPSGVSNRFGSGSGNTASLTISGLQTEDEADYCC CSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG

[1317]

[1318] 실시예 2.141: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 194

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
672	DVD541H	AB074VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTICTVSGFSLTYGHI WVRQSPGKGLEWLGVMWGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNSLQANDTGIYYCARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGSL RLSCAASGYTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVGWINT YTGEPTYAADFKRRFTFSLDTISKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGLTVTVSS
673	DVD541L	AB074VL	AB014VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVITICKASEDIYNRF AWYQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFGSGSGQD YTLSTISLQTEDEVATYYCQYWSVPWTFGGGKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQQKPKGAPKVLIFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKVEIKR
674	DVD542H	AB014VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTISKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYG SSHWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGL VQPSQSLSTICTVSGFSLTYGIIHWVRQSPGKGLE WLGVMWGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKQVFFK MNSLQANDTGIYYCARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS
675	DVD542L	AB014VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPKGAPKVLIFTSSLHSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGGGKLE IKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVITICKASE DIYNRFAWYQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRF SGSGSGQDITLTSLQTEDEVATYYCQYWSVPWT FGGGTKLEIKR

[1319]

[1320] 실시예 2.142: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 195

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
676	DVD549H	AB074VH	AB014VH	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLE WVGWINTYTGPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQG TLVTVSS
677	DVD549L	AB074VL	AB014VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYQYWPWTFTFGGKLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSS LHSGVPSRFSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFQGQTKVEIKR
678	DVD550H	AB014VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYG SSHWYFDVWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQL KQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQ SPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSISKD NSKQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS
679	DVD550L	AB014VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSG QDFTLTITSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFQGQTK VEIKR TVAAPSVFIFPP AIQMTQSSSSFSVSLG DRVTITCKASEDIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGA ASLEAGVPSRFSGSGSGQDYTLSTISLQTEDVAT YYCQYWPWTFTFGGKLEIKR

[1321]

[1322] 실시예 2.143: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 196

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
680	DVD557H	AB074VH	AB014VH	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLE WVGWINTYTGPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQG TLVTVSS
681	DVD557L	AB074VL	AB014VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYQYWPWTFTFGGKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSR FSGSGGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQYSTVPWT FQGQTKVEIKR
682	DVD558H	AB014VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYG SSHWYFDVWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQL KQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQ SPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSISKD NSKQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS
683	DVD558L	AB014VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSG QDFTLTITSLQPEDFATYYCQYSTVPWTFQGQTK VEIKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKA SEDIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSR FSGSGGQDYTLSTISLQTEDVATYYCQYWPWT FTFGGKLEIKR

[1323]

[1324] 실시예 2.144: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 197

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
684	DVD565H	AB074VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNLSLQANDTGIYCYARYFYGMDY WGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGYTFITNYGMNWRQAPGKGLEWVWINT YTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGTSLTVTVSS
685	DVD565L	AB074VL	AB014VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGGSGGQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQKPKGAPKVLIIYFTSSLH SGVPSRFSGGSGGDTFTLTISLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGGGKLEIKR
686	DVD566H	AB014VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYGMN WVRQAPGKGLEWVWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSS SHWYFDVWGQGTSLTVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGL VQPSQSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLE WLGVMWGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKQVFFK MNLSLQANDTGIYCYARYFYGMDYWGQGTSTVTVSS
687	DVD566L	AB014VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQKPKGAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGGSGGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAPSVFIFPP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVT ITCKASEDIYNRFAWYQKPGNAPRLISGAASLE AGVPSRFSGGSGGQDYTLISITSLQTEDVATYYCQQ YWSPTWTFGGGKLEIKR

[1325]

[1326] 실시예 2.145: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 2) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 198

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
688	DVD543H	AB074VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNLSLQANDTGIYCYARYFYGMDY WGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITP AGGYTTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTSLTVTVSS
689	DVD543L	AB074VL	AB070VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGGSGGQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQKPKGAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYTTPTP FGQGTKEIKR
690	DVD544H	AB070VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTSLTVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQ PSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLEWLG VMWGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKQVFFKMNS LQANDTGIYCYARYFYGMDYWGQGTSTVTVSS
691	DVD544L	AB070VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGGSGGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSYTTPTPFGGKLE IKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRF SGSGSGQDYTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTW TFGGGKLEIKR

[1327]

[1328] 실시예 2.146: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 2) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 199

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
692	DVD551H	AB074VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLVGMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVSGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGL WVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT LVTVSS
693	DVD551L	AB074VL	AB070VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAPSVFI FPDIIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIY SASFYLV
694	DVD552H	AB070VH	AB074VH	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTTPPTFGQGTKEIKR EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWI HWVRQAPGKGLVWAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFL PYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTTYGIHWVRQ SPGKGLVGMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSK SQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM YWGQGTSTVTVSS
695	DVD552L	AB070VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIIQMTQSSSSFSVSLGDRVT ITCKASEDIYNRFAWYQKPGNAPRLISGAASLE AGVPSRFSGSGSGQDYTLISITSLQTEDVATYYC QYWSPTWTFGGGKLEIKR

[1329]

[1330]

실시예 2.147: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 2) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 200

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
696	DVD559H	AB074VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLVGMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVSGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGL WVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT LVTVSS
697	DVD559L	AB074VL	AB070VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGTKEIKR
698	DVD560H	AB070VH	AB074VH	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWI HWVRQAPGKGLVWAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFL PYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTTYGIHWVRQ SPGKGLVGMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSK SQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM YWGQGTSTVTVSS
699	DVD560L	AB070VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKE IKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRF SGSGSGQDYTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPT WTFGGGKLEIKR

[1331]

[1332]

실시예 2.148: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 2) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 201

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
700	DVD567H	AB074VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITP AGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTSLVTVSS
701	DVD567L	AB074VL	AB070VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYASFLY SGVPSRFSGSGSGDTFTLTISLQPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
702	DVD568VH	AB070VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQ PSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLEWLG VMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNS LQANDTGIYCYARYRFYGMVWGQGTSTVTVSS
703	DVD568VL	AB070VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAW YQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPPA IQMTQSSSSFSVSLGDRVT ITCKASEDIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGAASLE AGVPSRFSGSGSGQDYTLTISLQTEDVATYYCQ YWSPTWTFGGGKLEIKR

[1333]

[1334]

실시예 2.149: 링커 세트 1을 이용한 VEGF(서열 3) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 202

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
704	DVD545H	AB074VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYP YSGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTSLVTVSS
705	DVD545L	AB074VL	AB071VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKLE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ VIRRLAWYQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGDTFTLTISLQPEDFATYYCQSNTPSLT FGQGTKVEIKR
706	DVD546H	AB071VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGP QVQLKQSGPGLVQ PSSLSITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLEWLG VMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNS LQANDTGIYCYARYRFYGMVWGQGTSTVTVSS
707	DVD546L	AB071VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSNTPSLTFGQGTKVE IKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRF SGSGSGQDYTLISITSLQTEDVATYYCQYWSPTW TFGGGKLEIKR

[1335]

[1336]

실시예 2.150: 링커 세트 2를 이용한 VEGF(서열 3) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 203

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
708	DVD553H	AB074VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLSLITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSGVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM DY WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFFLAPE VQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAIFYPSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGT LTVTVSS
709	DVD553L	AB074VL	AB071VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSTPWFPGGSKLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTITISLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFGQGTKEIKR
710	DVD554H	AB071VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGT LTVTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLSLITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSP KGKLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKS QVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM DYWGQGT STVTVSS
711	DVD554L	AB071VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTITISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKE IKR TVAAPSVFIFPP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVT ITCKASEDIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGAASLE AGVPSRFSGSGSGQDYTLTITSLQTEDVATYYCQ YWSTPWFPGGSKLEIKR

[1337]

[1338] 실시예 2.151: 링커 세트 3을 이용한 VEGF(서열 3) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 204

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
712	DVD561H	AB074VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLSLITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSGVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM DY WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFFLAPE VQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAIFYPSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGT LTVTVSS
713	DVD561L	AB074VL	AB071VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLTITSLQTEDVATYYCQYWSTPWFPGGSKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQ VIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTITISLQPEDFATYYCQQSNTSPLT FGQGTKEIKR
714	DVD562H	AB071VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGT LTVTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLSLITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSP KGKLEWLGVMWSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKS QVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFYGM DYWGQGT STVTVSS
715	DVD562L	AB071VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQVIRRLAW YQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTITISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKE IKR TVAAPA AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRF SCSGSGQDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWSTPWT FGGSKLEIKR

[1339]

[1340] 실시예 2.152: 링커 세트 4를 이용한 VEGF(서열 3) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 205

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
716	DVD569H	AB074VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSPQSLSTICTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNLSLQANDTGIYCYARYRFYGM DY WGQGTSTVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYP YSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTSLTVTVSS
717	DVD569L	AB074VL	AB071VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGTKLE IKR TVAAPSVFI FPDQIMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFQGQGTKEIKR
718	DVD570H	AB071VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTSLTVTVSS ASTKGPE VQLKQSGPGLVQ PSQSLSTICTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLEWLG VMWSSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKQVFFKMN SLQANDTGIYCYARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS
719	DVD570L	AB071VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFQGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDQIMTQSSSSFSVSLGDRVT ITCKASEDIYNRFAWYQQKPGNAPRLLISGAASLE AGVPSRFSGSGSGQDYTLSTISLQTEDVATYYCQ YWSPTWTFGGGTKLEIKR

[1341]

[1342]

실시예 2.153: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 206

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
720	DVD547H	AB074VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPSPQSLSTICTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLGVMWSSGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKQVFFKMNLSLQANDTGIYCYARYRFYGM DY WGQGTSTVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTSLTVTVSS
721	DVD547L	AB074VL	AB004VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGTKLE IKR TVAAPD QIMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYYTTPPT FGGQGTKEIKR
722	DVD548H	AB004VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPINGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTSLTVTVSS ASTKGPE VQLKQSGPGLVQ PSQSLSTICTVSGFSLTTYGIHWVRQSPGKGLEWLG VMWSSGGDTDYDAAFISRLSISKDNSKQVFFKMN SLQANDTGIYCYARYRFYGM DYWGQGTSTVTVSS
723	DVD548L	AB004VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQHYYTTPPTFGGQGTKE IKR TVAAPA QIMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQQKPGNAPRLLISGAASLEAGVPSRF SGSGSGQDYTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTWTF GGGQGTKEIKR

[1343]

[1344]

실시예 2.154: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 207

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
724	DVD555H	AB074VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLWLGVMWGGDDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSS
725	DVD555L	AB074VL	AB004VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKTLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKR
726	DVD556H	AB004VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPG KGLWLGVMWGGDDTDYDAAFISRLSISKDNSKSQ VFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGMWGQGT SVTVSS
727	DVD556L	AB004VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSAFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP AIQMTQSSSSFSVSLGDR VTITCKASEDIYNRFAWYQQKPGNAPRLISGAAS LEAGVPSRFSGSGSGDYTLSTISLQTEDVATYYC QQYWSPTWTFGGGKTLEIKR

[1345]

[1346] 실시예 2.155: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 208

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
728	DVD563H	AB074VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLWLGVMWGGDDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVTVSS
729	DVD563L	AB074VL	AB004VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRFAW YQQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTWTFGGGKTLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAFLYSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKR
730	DVD564H	AB004VH	AB074VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLKQ SGPGLVQPQSLITCTVSGFSLTTYGIHWVRQSPG KGLWLGVMWGGDDTDYDAAFISRLSISKDNSKSQ VFFKMNSLQANDTGIIYCYARYRFYGMWGQGT SVTVSS
731	DVD564L	AB004VL	AB074VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSAFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASE DIYNRFAWYQQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSR FSGSGSGDYTLSTISLQTEDVATYYCQYWSPTW TFGGGKTLEIKR

[1347]

[1348] 실시예 2.156: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 209

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
732	DVD571H	AB074VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLKQSGPGLVQPQSLISITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLVGMWGGDTDYDAAFISRLSIS KDNSKSQVFFKMNLSLQANDTGIYCYARYRFYGM WGQGTSTVTVSS ASTKGP EVQLVSGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIY TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTSLVTVSS
733	DVD571L	AB074VL	AB004VL	AIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRF YQKPGNAPRLISGAASLEAGVPSRFSGSGSGQD YTLISITSLQTEDVATYYCQYQWSTPWTFGG GKLEIKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIY SASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQGHYTPPTFGQGTKEIKR
734	DVD572H	AB004VH	AB074VH	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGR FTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRW GGDGFYAMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGP QVQLK QSGPGLVQPSQSLISITCTVSGFSLTTYGIH WVRQSPGKGLEWLVGMWGGDTDYDAAFISRLS ISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTGIYCYARYRFY GMVWGQGTSTVTVSS
735	DVD572L	AB004VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAV AWYQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGT KVEIKR TVAAPSVFIFPPA IQMTQSSSSFSVSL GDRVTITCKASEDIYNRFAYQKPGNAPRLISGA ASLEAGVPSRFSGSGSGQDYTLISITSLQTE DVATYYCQGHYTPPTFGGKLEIKR

[1349]

[1350] 실시예 2.157: 링커 세트 1을 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 210

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
736	DVD573H	AB047VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDY INWVKLAPQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKG KATLITDTSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRD SPFFDYWGQGTSLTVSS ASTKGP EVQLVSGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYIHWVRQAPGK GLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFPLPYAM DYWGQGTSLVTVSS
737	DVD573L	AB047VL	AB070VL	DIQMTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLN SGMRKSFRAWYQKPGQSPKLLIYWASTRES GVDPDRFTGSGGTDFTLTISVQAEDEVAVY YCKQSYHLTFPGSGTKLEIKR TVAAPD IQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQ KPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGT KVEIKR
738	DVD574H	AB070VH	AB047VH	EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDY IHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARFVFPLPYAMDYWGQGTSLVTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTD YINWVKLAPQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEK FKGKATLITDTSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFC VRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
739	DVD574L	AB070VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAV AWYQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGT KVEIKR TVAAPD IQMTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNSGMRKSFRAWYQKPGQSPKLLI YWASTRESGVDPDRFTGSGTDFTLTISVQAE DEVAVYCKQSYHLTFPGSGTKLEIKR

[1351]

[1352] 실시예 2.158: 링커 세트 2를 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 211

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
740	DVD581H	AB047VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLE WVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTILV TVSS
741	DVD581L	AB047VL	AB070VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPS VFIFPPDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFAT
742	DVD582H	AB070VH	AB047VH	YYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKR EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTILVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLQQS GAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKLAPG QGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLIDTSSS TAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLL TVSS
743	DVD582L	AB070VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEI KR TVAAPS VFIFPPDIVLTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNSGMRKSLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1353]

[1354] 실시예 2.159: 링커 세트 3을 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 212

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
744	DVD589VH	AB047VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLE WVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTILV TVSS
745	DVD589VL	AB047VL	AB070VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQSY TTPPTFGQGTKVEIKR
746	DVD590VH	AB070VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTILVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLQQS GAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKLAPG QGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLIDTSSS TAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLL TVSS
747	DVD590VL	AB070VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEI KR TVAAP DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLNSGMRKSLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR

[1355]

[1356] 실시예 2.160: 링커 세트 4를 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 213

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
748	DVD597VH	AB047VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITP AGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAREVFFLPYAMDYWGQGTLLTVSS
749	DVD597VL	AB047VL	AB070VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPS VFI FPP DIQMTQSPSSLSASV GDRVITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQSYTTPPTFGQGTKVEIKR
750	DVD598VH	AB070VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVFFLPY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVKP GASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPQGQLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLS SLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
751	DVD598VL	AB070VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPS VFI FPP DIVLTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGGTKLEIKR

[1357]

[1358] 실시예 2.161: 링커 세트 1을 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 214

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
752	DVD575H	AB047VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAITYP YSGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVSS
753	DVD575L	AB047VL	AB071VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSN TSPLTFGQGTKVEIKR
754	DVD576H	AB071VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAITYPSGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVK PGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPQGQLEWI GWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQL SSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
755	DVD576L	AB071VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSNSTSPFTFGQGTKVE IKR TVAAP DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGGTKLEIKR

[1359]

[1360] 실시예 2.162: 링커 세트 2를 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 215

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
756	DVD583H	AB047VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLTIVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAITYPSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTL VTVSS
757	DVD583L	AB047VL	AB071VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASNLAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSNTSPLTFGQCTKVEIKR
758	DVD584H	AB071VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLQQ SGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAP QGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSS STAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTL LTVSS
759	DVD584L	AB071VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQCTKVE IKR TVAAPSVFIFPP DIVLTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1361]

[1362] 실시예 2.163: 링커 세트 3을 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 216

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
760	DVD591VH	AB047VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLTIVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAITYPSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTL VTVSS
761	DVD591VL	AB047VL	AB071VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT ICRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLAGS VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSN TSPLTFGQCTKVEIKR
762	DVD592VH	AB071VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLQQ SGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAP QGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSS STAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTL LTVSS
763	DVD592VL	AB071VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQCTKVE IKR TVAAP DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLNSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR

[1363]

[1364] 실시예 2.164: 링커 세트 4를 이용한 PLGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 217

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
764	DVD599VH	AB047VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLTIVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVCAIYP YSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVSS
765	DVD599VL	AB047VL	AB071VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLLSNGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPS VFI FFPD IQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASNLAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQSNSTSPITFGQGTKEIKR
766	DVD600VH	AB071VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVCAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVK PGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPQGQLEWI GWIIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQL SSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
767	DVD600VL	AB071VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSNSTSPITFGQGTKEI KR TVAAPS VFI FFPD DIVLTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLLSNGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTCSGSGTDFTLTISVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1365]

[1366] 실시예 2.165: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 218

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
768	DVD577H	AB047VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPQGQLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLTIVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS
769	DVD577L	AB047VL	AB004VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLLSNGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASAFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHY TTPETFGQGTKEIKR
770	DVD578H	AB004VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELVKP GASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPQGQLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLS SLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
771	DVD578L	AB004VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYASAFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPETFGQGTKEI KR TVAAP DIQMTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLLSNGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTSGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR

[1367]

[1368] 실시예 2.166: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 219

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
772	DVD585H	AB047VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQCTLLTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLL TVSS
773	DVD585L	AB047VL	AB004VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEADVAVYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASV GDRVITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQGHYTTPTFTGQGTKVEIKR
774	DVD586H	AB004VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLQQS GAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPG QGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSS TAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLL TVSS
775	DVD586L	AB004VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVNTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTTPTFTGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEADV VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1369]

[1370] 실시예 2.167: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 220

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
776	DVD593VH	AB047VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLL TVSS
777	DVD593VL	AB047VL	AB004VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEADVAVYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDVNTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHY TTPFTFGQGTKVEIKR
778	DVD594VH	AB004VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLQQS GAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPG QGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSS TAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLL TVSS
779	DVD594VL	AB004VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVNTITCRASQDVNTAVAW YQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTTPTFTGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQ SLNLSGMRKSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEADVAVYCKQ SYHLFTFGSGTKLEIKR

[1371]

[1372] 실시예 2.168: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 PLGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 221

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
780	DVD601VH	AB047VH	AB004VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQSGGAEVLPKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGGGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDVAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS
781	DVD601VL	AB047VL	AB004VL	DIVLTQSPDLSAVSLGERVTMNCSSQSLNSGMR KSFLLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPRFTG SGSGTDFTLTISVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLLYSQVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQGHYTPPTFGQGTKEIKR
782	DVD602VH	AB004VH	AB047VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEWVARIYPNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPE VQLQSGAEVLPK PGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGGGLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLS SLTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
783	DVD602VL	AB004VL	AB047VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLLYSQVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPDLSAVSLGERVT MNCSSQSLNSGMRKSLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR

[1373]

[1374]

실시예 2.169: 링커 세트 1을 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 222

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
784	DVD643H	AB012VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSDYMS WIRQAPGKGLEWVSYIISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDPAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNISGW YVLPDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYIHWVRQA PGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTS KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFLPYAMDYWG QGTLLTVSS
785	DVD643L	AB012VL	AB070VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITICRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTIT ICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLLY SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKEIKR
786	DVD644H	AB070VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHW VRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFLPY AMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSDYMSWIRQAPG KGLEWVSYIISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAPK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNISGWYVLPDYW GQGTLLTVSS
787	DVD644L	AB070VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLLYSQVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKEIKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSVSASVGDRTIT ICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASLLQ SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ ANGFPWTFGQGTKEIKR

[1375]

[1376]

실시예 2.170: 링커 세트 2를 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 223

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
788	DVD649H	AB012VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WIRQAPGKGLWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDPYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQA PGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTS KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWG GQGLTVTVSS
789	DVD649L	AB012VL	AB070VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGSTD FTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
790	DVD650H	AB070VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPG KGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLPDYW GQGLTVTVSS
791	DVD650L	AB070VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGSTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGTKVEIKR

[1377]

[1378]

실시예 2.171: 링커 세트 3을 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 224

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
792	DVD655H	AB012VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMS WIRQAPGKGLWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDPYWGQGLTVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEW VAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGLTV TVSS
793	DVD655L	AB012VL	AB070VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGSTD FTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPPDIQMTQSPSSLSASVGDRTT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFY SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
794	DVD656H	AB070VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGLTVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWV SYSSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLPDYWGQGLTV TVSS
795	DVD656L	AB070VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGSTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPPDIQMTQSPSSVSASVGDRTT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQ SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1379]

[1380]

실시예 2.172: 링커 세트 4를 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 225

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
			Name	12345678901234567890123456789012345
796	DVD709VH	AB012VH	AB070VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVS ^Y ISSSGSTI ^Y YADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLF ^Y DYWGQGT ^{LV} TVSS ASTKGP EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTISDY ^{WI} HWRQAPGKGLEW VAGITPAGGY ^{TY} YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT ^{LV} T VSS
797	DVD709VL	AB012VL	AB070VL	DIQMTQSPSSVSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLI ^{YE} ASSLQSGVPSRFGSGSGSD FTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGT ^{KVE} IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLI ^Y SASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGT ^{KVE} IKR
798	DVD710VH	AB070VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDY ^{WI} H WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGY ^{TY} YADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGT ^{LV} TVSS ASTKGP QVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTI ^Y YADSVKGRFTISRDN ^{AK} NSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLF ^Y DYWGQGT ^{LV} T VSS
799	DVD710VL	AB070VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLI ^Y SASFLYSGVPSRFGSGSGSD FTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGT ^{KVE} IKR TVAAP DIQMTQSPSSVSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPNLLI ^{YE} ASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGT ^{KVE} IKR

[1381]

[1382] 실시예 2.173: 링커 세트 1을 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 226

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
800	DVD645H	AB012VH	AB071VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVS ^Y ISSSGSTI ^Y YADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLF ^Y DYWGQGT ^{LV} TVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINAS ^{WI} HWRQA PGKGLEWVGA ^I YPYSGY ^{TY} NADSVKGRFTISADTS KNTAYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDY WGQGT ^{LV} TVSS
801	DVD645L	AB012VL	AB071VL	DIQMTQSPSSVSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLI ^{YE} ASSLQSGVPSRFGSGSGSD FTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGT ^{KVE} IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGD ^{RV} ITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLI ^Y AASNLA SGVPSRFGSGSGTDFTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFGQGT ^{KVE} IKR
802	DVD646H	AB071VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINAS ^{WI} H WVRQAPGKGLEWVGA ^I YPYSGY ^{TY} NADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGT ^{LV} TVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVS ^Y ISSSGSTI ^Y YADSVKGRFTISRDN ^{AK} NSLYLQMN ^{SL} RAEDTAVYYCARDEYNSGWVLF ^Y DY WGQGT ^{LV} TVSS
803	DVD646L	AB071VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGD ^{RV} TI ^T CRASQVIRRLAW YQQKPGKAPKLLI ^Y AASNLAGVPSRFGSGSGSD FTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQSN ^{TS} PLTFGQGT ^{KVE} IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSVSASVGD ^{RV} ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLI ^{YE} ASSLQ SGVPSRFGSGSGTDFTLT ^{IS} SLQPEDFATYYCQ ANGFPWTFGQGT ^{KVE} IKR

[1383]

[1384] 실시예 2.174: 링커 세트 2를 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 227

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
804	DVD651H	AB012VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYSISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQA PGKGLEWVAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTS KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDY WGQGLTVTVSS
805	DVD651L	AB012VL	AB071VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLA YQKPKGKAPNLLIYEASLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ VIRSLAWYQKPKGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSNTPSPLT FGQGTKVEIKR
806	DVD652H	AB071VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWI HWVRQAPGKGLEWVAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYSISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLF DYWGQGLTVTVSS
807	DVD652L	AB071VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRSLAW YQKPKGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPD IQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISWLAWYQKPKGKAPNLLIYEASLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWT FGQGTKVEIKR

[1385]

[1386] 실시예 2.175: 링커 세트 3을 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 228

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
808	DVD657H	AB012VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYSISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGLTVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEW VGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGLTV TVSS
809	DVD657L	AB012VL	AB071VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLA YQKPKGKAPNLLIYEASLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVE IKR TVAAPSVEIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQVIRSLAWYQKPKGKAPKLLIYAASNL ASGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SNTPSPLTFGQGTKVEIKR
810	DVD658H	AB071VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWI HWVRQAPGKGLEWVAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGLTVTVSS ASTKGP QVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VYSISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGLTV TVSS
811	DVD658L	AB071VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRSLAW YQKPKGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPSVEIFPP DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISWLAWYQKPKGKAPNLLIYEASLQ SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1387]

				ITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR
810	DVD658H	AB071VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYWGQGTLLTVSS
811	DVD658L	AB071VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWLAWSYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1388]

[1389]

실시예 2.176: 링커 세트 4를 이용한 HGF(서열 1) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 229

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				123456789 0 123456789 0 123456789 0 12345
812	DVD711VH	AB012VH	AB071VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYWGQGTLLTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVSS
813	DVD711VL	AB012VL	AB071VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWLAWSYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR
814	DVD712VH	AB071VH	AB012VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGP QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFYWGQGTLLTVSS
815	DVD712VL	AB071VL	AB012VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR TVAAP DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISWLAWSYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANGFPWTFGQGTKVEIKR

[1390]

[1391]

실시예 2.177: 링커 세트 1을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 230

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
816	DVD659H	AB079VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTI SADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPEVQLV ESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVCWI NTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSL RAEDTAVYYCAKYPHYHYGSSHWYFDVWGQGTTLTV SS
817	DVD659L	AB079VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVYVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSTVPWT FGQGTKVEIKR
818	DVD660H	AB014VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPEVQLVQ SGAEV KKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWRQMPGKGLE WMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTISADKSIISTAYL QWSSLKASDTAMYYCARNYVGSIFDYWGQGTTLTV SS
819	DVD660L	AB014VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYSTVPWTFGQGTKVE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASE NVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYT FGQGTKLEIKR

[1392]

[1393] 실시예 2.178: 링커 세트 2를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 231

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
820	DVD665H	AB079VH	AB014VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTI SADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLA EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGK LEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA YLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYHYGSSHWYFDVWG QGTTLTVTVSS
821	DVD665L	AB079VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVYVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASVGDRTI TCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR
822	DVD666H	AB014VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYHYGS SHWYFDVWGQGTTLTVTVSS ASTKGPSVFPLA PEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWRQ MPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTISADK SIISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNYVGSIFDYWG QGTTLTVTVSS
823	DVD666L	AB014VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQYSTVPWTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFPPD IQMTQSPSSLSASVGDRTI TCKASENVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQ SYNYPYTFGQGTKLEIKR

[1394]

[1395] 실시예 2.179: 링커 세트 3을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 232

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
824	DVD671VH	AB079VH	AB014VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQCGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARNYVGSIF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKG LEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA YLQMNSLRADTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWG QGTLLVTVSS
825	DVD671VL	AB079VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWT FGQGTKEIKR
826	DVD672VH	AB014VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQ MPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQCGVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARNYVGSIFDYWG QGTLLVTVSS
827	DVD672VL	AB014VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASE NVSVSVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYT FGQGTKEIKR

[1396]

[1397]

실시예 2.180: 링커 세트 4를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 233

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
828	DVD677VH	AB079VH	AB014VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQCGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARNYVGSIF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYFTFTNYGMNWRQAPGKGLEWVGWI NTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNLS RAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGTLLVTV SS
829	DVD677VL	AB079VL	AB014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTIT ITCSAQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLS HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ YSTVPWTFGQGTKEIKR
830	DVD678VH	AB014VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNLSRAEDTAVYYCAKYPHYGS SHWYFDVWGQGTLLVTVSS ASTKGP EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPGKGLE WMGEINPTNGHTNYPNPSFQCGVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYVCARNYVGSIFDYWGQGTLLTV SS
831	DVD678VL	AB014VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSAQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIIYFTSSLSHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CKASENVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQ SYNYPYTFGQGTKEIKR

[1398]

[1399]

실시예 2.181: 링커 세트 1을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 234

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
832	DVD661H	AB079VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLWWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARNYVGSIF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGI TPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLLVTVSS
833	DVD661L	AB079VL	AB070VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
834	DVD662H	AB070VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE EVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPGKGLWWMG EINPTNGHTNYPNPSFQGGVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARNYVGSIFDYWGQGTLLVTVSS
835	DVD662L	AB070VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVEI IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASE NVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPY TFGQGTKLEIKR

[1400]

[1401] 실시예 2.182: 링커 세트 2를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 235

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
836	DVD667H	AB079VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLWWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARNYVGSIF DYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGK LEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT LLVTVSS
837	DVD667L	AB079VL	AB070VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
838	DVD668H	AB070VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMP GKLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTISADKSIS TAYLQWSSSLKASDTAMYYCARNYVGSIFDYWGQGT LLVTVSS
839	DVD668L	AB070VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVEI IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCASENVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPFSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQ SYNYPYTFGQGTKLEIKR

[1402]

[1403] 실시예 2.183: 링커 세트 3을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 236

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
840	DVD673VH	AB079VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARNYVGSIF DYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFFLAPE EVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKG LEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGT LTVSS
841	DVD673VL	AB079VL	AB070VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSYVSW YQKPKGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFQGQTKLE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
842	DVD674VH	AB070VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFFLAPE EVQLVQS GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPG KGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTAMYCARNYVGSIFDYWGQGT LTVSS
843	DVD674VL	AB070VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASE NVVSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYT FGQGTKLEIKR

[1404]

[1405] 실시예 2.184: 링커 세트 4를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 237

서열 번호 NO	DVD 가변 도메인 명칭 Domain Name	외부 가변 도메인 명칭 Domain Name	내부 가변 도메인 명칭	서열
844	DVD679VH	AB079VH	AB070VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARNYVGSIF DYWGQGTTLTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGI TPAGGYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTTLTVSS
845	DVD679VL	AB079VL	AB070VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSYVSW YQKPKGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFQGQTKLE IKR TVAAPSVFIFFP DIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
846	DVD680VH	AB070VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE EVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPGKGLEWMG EINPTNGHTNYPNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYCARNYVGSIFDYWGQGTTLTVSS
847	DVD680VL	AB070VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAW YQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFIFFP DIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCKASENVVSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPFSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQ SYNYPYTFQGQGTKLEIKR

[1406]

[1407] 실시예 2.185: 링커 세트 1을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 238

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
848	DVD663H	AB079VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPCKGLEWVGA YPYSGYTNVADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTTLVTVSS
849	DVD663L	AB079VL	AB071VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSYVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ VIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSNTSPLT FGQGTKVEIKR
850	DVD664H	AB071VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNVADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPE VQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPGKLEWM GEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYICARNYVGSIFDYWGQGTTLVTVSS
851	DVD664L	AB071VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPD IQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASE NVVSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTF FGQGTKLEIKR

[1408]

[1409] 실시예 2.186: 링커 세트 2를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 239

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
852	DVD669H	AB079VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFFLAPE VQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGK LEWVGAIYPYSGYTNVADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQ TLVTVSS
853	DVD669L	AB079VL	AB071VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASENVVSYVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKLE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCRASQVIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SNTSPLTFGQGTKVEIKR
854	DVD670H	AB071VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNVADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFFLAPE VQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMP GKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIFDYWGQ GTTLVTVSS
855	DVD670L	AB071VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCKASENVVSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ SYNYPYTFGQGTKLEIKR

[1410]

[1411] 실시예 2.187: 링커 세트 3을 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 240

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
856	DVD675VH	AB079VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVSGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKG LEWVCAIYPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRADDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQG TLVTVSS
857	DVD675VL	AB079VL	AB071VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ VIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPLT FGQGTKEIKR
858	DVD676VH	AB071VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRADDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE EVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMP GKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIFDYWGQG TLVTVSS
859	DVD676VL	AB071VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASE NVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYNYPYTF GQGTKEIKR

[1412]

[1413] 실시예 2.188: 링커 세트 4를 이용한 HGF(서열 2) 및 VEGF(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 241

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
860	DVD681VH	AB079VH	AB071VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWMH WVRQMPGKGLEWMGEINPTNGHTNYPNPSFQGGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNYVGSIF DYWGQGTTLVTVSS ASTKGPE EVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAI YPYSGYTNADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTTLVTVSS
861	DVD681VL	AB079VL	AB071VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASENVVSVVSW YQQKPGKAPKLLIYGASNRNTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCGQSYNYPYTFGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCRASQVIRRSRAWYQQKPGKAPKLLIYAASNL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ SNTPSPLTFGQGTKEIKR
862	DVD682VH	AB071VH	AB079VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRADDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTTLVTVSS ASTKGPE EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGYSFTTYWMHWVRQMPGKGLEWM GEINPTNGHTNYPNPSFQGGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYICARNYVGSIFDYWGQGTTLVTVSS
863	DVD682VL	AB071VL	AB079VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQVIRRSRAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQSNTPSPLTFGQGTKE IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCKASENVVSVVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRN TGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ SYNYPYTFGQGTKEIKR

[1414]

[1415] 실시예 2.189: 링커 세트 1을 이용한 HER2(서열 1) 및 HER2(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 242

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
864	DVD687H	AB004VH	AB080VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLVWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFTDYMVWRQAPGKGLWVA DVNPNSSGSIYNQRFKRFITLSVDRSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTTLTVSS
865	DVD687L	AB004VL	AB080VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHHYTPPTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSIGVAVYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYT FGQGTKEIKR
866	DVD688H	AB080VH	AB004VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYM WVRQAPGKGLWVADVNPNSGSIYNQRFKGRFTL SVDRSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARNLGPSFY FDYWGQGTTLTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLWVARI YPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSS
867	DVD688L	AB080VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSI YQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKE IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVNTAVAVYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYTPPT FGQGTKEIKR

[1416]

[1417] 실시예 2.190: 링커 세트 2를 이용한 HER2(서열 1) 및 HER2(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 243

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
868	DVD689H	AB004VH	AB080VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMVWRQAPG KGLWVADVNPNSGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKN TLYLQMNLSRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGT TLTVSS
869	DVD689L	AB004VL	AB080VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHHYTPPTFGQGTKE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQDVSIGVAVYQQKPGKAPKLLIYSASYRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ YYIYPYTFGQGTKEIKR
870	DVD690H	AB080VH	AB004VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYM WVRQAPGKGLWVADVNPNSGSIYNQRFKGRFTL SVDRSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARNLGPSFY FDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT TLTVSS
871	DVD690L	AB080VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSI YQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVNTAVAVYQQKPGKAPKLLIYSASFY SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ HYTPPTFGQGTKEIKR

[1418]

[1419] 실시예 2.191: 링커 세트 3을 이용한 HER2(서열 1) 및 HER2(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 244

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
872	DVD691H	AB004VH	AB080VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE VQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMHWVRQAPG KGLEWVADVNPNSSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQG TLVTVSS
873	DVD691L	AB004VL	AB080VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGTKEV IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ DVSIGVAVYQKPKGKAPKLLIYASRYTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYT FGQGTKEIKR
874	DVD692H	AB080VH	AB004VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYM WVRQAPGKGLEWVADVNPNSSGGSIYNQRFKGRFTL SVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY FDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPE VQLVESG GGGLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQG TLVTVSS
875	DVD692L	AB080VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSIGVAV YQKPKGKAPKLLIYASRYTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKEV IKR TVAAP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVNTAVAWYQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRF SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPPT FGQGTKEIKR

[1420]

[1421] 실시예 2.192: 링커 세트 4를 이용한 HER2(서열 1) 및 HER2(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 245

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
				12345678901234567890123456789012345
876	DVD693H	AB004VH	AB080VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGFTFTDYMHWVRQAPGKGLEWVA DVNPNSSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLLVTVSS
877	DVD693L	AB004VL	AB080VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAW YQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHYTTPPTFGQGTKEV IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCKASQDVSIGVAVYQKPKGKAPKLLIYASRY TGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ YYIYPYTFGQGTKEIKR
878	DVD694H	AB080VH	AB004VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYM WVRQAPGKGLEWVADVNPNSSGGSIYNQRFKGRFTL SVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY FDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGPNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSS
879	DVD694L	AB080VL	AB004VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSIGVAV YQKPKGKAPKLLIYASRYTGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKEV IKR TVAAPSVFI FPDIQMTQSPSSLSASVGDRTI TCKASQDVNTAVAWYQKPKGKAPKLLIYASFLY SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ HYTTPPTFGQGTKEIKR

[1422]

[1423] 실시예 2.193: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 2) 및 CD-19(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 246

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
880	DVD897H	AB039VH	AB111VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGGQTTLTVSS ASTKGPSVFFLAP EVKLQESG PGLVAPQSLSVTCITVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVIWGSEGTYYNSALKSRLLTIKDNSKSQ VPLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTSVTVSS
881	DVD897L	AB039VL	AB111VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWY QKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSY SLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTFGSGGKLEI NR TVAAPSVFIFPP DIQMTQTTSSLSASLGDRTI SCRASQDISKTLNWWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHS GVPSRFGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGKLEITR
882	DVD898H	AB111VH	AB039VH	EVKLQESGPGLVAPQSLSVTCITVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSEGTYYNSALKSRLLTIKDNSKSQVPLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFFLAP QVQLQSGGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWWVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
883	DVD898L	AB111VL	AB039VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRTISCRASQDISKTLNWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFGSGSGGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITR TVAAPSVFIFPP QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSYSLTISGMEADAATYYCQWSSNPFTFGSGGKLEINR

[1424]

[1425]

실시예 2.194: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 3) 및 CD-19(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 247

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
884	DVD899H	AB107VH	AB111VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMN WVRQAPGKGLWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTI SVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDS DWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVKLQ ESGPGLVAPQSLSVTCITVSGVSLPDYGVSWIRQ PRKGLEWLGVIWGSEGTYYNSALKSRLLTIKDNS KSQVPLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQGTSTVTVSS
885	DVD899L	AB107VL	AB111VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLNWYQKPKGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFGSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGKVEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQTTSSLSASLGDRTISCRASQDISKTLNWWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITR
886	DVD900H	AB111VH	AB107VH	EVKLQESGPGLVAPQSLSVTCITVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSEGTYYNSALKSRLLTIKDNSKSQVPLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFFLAP EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMNWRQAPGKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGLTVTVSS
887	DVD900L	AB111VL	AB107VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRTISCRASQDISKTLNWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFGSGSGGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEITR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLNWWYQKPKGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGKVEIKR

[1426]

[1427]

실시예 2.195: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 2) 및 CD-19(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 248

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
888	DVD901H	AB039VH	AB112VH	123456789 0 123456789 0 123456789 0 12345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLQESG PELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVIQRPGQ GLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSDSAVYFCARSGFITTVDLDFDYWGQ GTTTLTVSS
889	DVD901L	AB039VL	AB112VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSY SLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAPSVFIFPP DIVLTQSPSLAVSLGQRATI SCRASESVDTFGISFMNWFQKPGQPPKLLIHAAS NQSGVPSRFRSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDSAMYF CQQSKEVPFTFGSGTKLEIKR
890	DVD902H	AB112VH	AB039VH	EVQLQESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMN WVIQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCARSGFITT LDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP QVQLQ SGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHVKQR PGGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQ GTTTLTVSS
891	DVD902L	AB112VL	AB039VL	DIVLTQSPSLAVSLGQRATISCRASESVDTFGIS FMNWFQKPGQPPKLLIHAASNQSGVPSRFRSGSG SGTDFSLNIHPMEEDDSAMYFCQQSKEVPFTFGSG TKLEIKR TVAAPSVFIFPP QIVLTQSPAIMSASP GEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTS KLASGVPAPFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYY CQWSSNPFTFGSGTKLEINR

[1428]

[1429]

실시예 2.196: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 3) 및 CD-19(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 249

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
892	DVD903H	AB107VH	AB112VH	123456789 0 123456789 0 123456789 0 12345 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTGYTMN WVRQAPGKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTI SVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDS DWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLQ ESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVIQR PGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKS STAYMQLSSLTSDSAVYFCARSGFITTVDLDFDY WGQGTTLTVSS
893	DVD903L	AB107VL	AB112VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFRSGSGSGTD YTLTISLQPEDFATYYCQGNLTLPWTFGQGTKE IKR TVAAPSVFIFPP DIVLTQSPSLAVSLGQRAT ISCRASESVDTFGISFMNWFQKPGQPPKLLIHAAS NQSGVPSRFRSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDSAMY FCQQSKEVPFTFGSGTKLEIKR
894	DVD904H	AB112VH	AB107VH	EVQLQESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMN WVIQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCARSGFITT LDYWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTGYTMNWVRQAP GKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVDKSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDSWYFDV WGQGTTLTVSS
895	DVD904L	AB112VL	AB107VL	DIVLTQSPSLAVSLGQRATISCRASESVDTFGIS FMNWFQKPGQPPKLLIHAASNQSGVPSRFRSGSG SGTDFSLNIHPMEEDDSAMYFCQQSKEVPFTFGSG TKLEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASV GRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRLESGVPSRFRSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATY YCQGNLTLEWTFGQGTKEIKR

[1430]

[1431]

실시예 2.197: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 2) 및 CD-19(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 250

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
896	DVD913H	AB039VH	AB006VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQSGGAEELARPASVMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWCQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPQ VQLQSG AELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQ GLEWIGQIWPQDGDITNNGKFKGKATLTADESSST AYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDY WGQGTSTVTVSS
897	DVD913L	AB039VL	AB006VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNVY QKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPFRGSGSGTSY SLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAPSVFIFPP DILLTQTPASLAVSLGQRATI SCKASQSVVDYDGDYLNWYQIIPGQPPKLLIYDAS NLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYH CQQSTEDPWTFGGSGTKLEIKR
898	DVD914H	AB006VH	AB039VH	QVQLQSGGAEELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGGLWIGQIWPQDGDITNNGKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAPQ VQ LQSGGAEELARPASVMSCKASGYTFTRYTMHWVK QRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDY WGQGTTLTVSS
899	DVD914L	AB006VL	AB039VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGD YLNWYQIIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGG TKLEIKR TVAAPSVFIFPP QIVLTQSPAIMSASP GKVTMTCSASSSVSYMNVYQKSGTSPKRWIYDTS KLASGVPAPFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYY CQWSSNPFTFGSGTKLEIKR

[1432]

[1433] 실시예 2.198: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 3) 및 CD-19(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 251

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
900	DVD915H	AB107VH	AB006VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTGYTMN WVRQAPGKGLWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTI SVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDS DWYFDVWGQGTTLTVSS ASTKGPSVFPLAPQ VQLQ QSGAEELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQ RPGGLEWIGQIWPQDGDITNNGKFKGKATLTADES SSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYA MDYWGQGTSTVTVSS
901	DVD915L	AB107VL	AB006VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRNYLNW YQKPKGKAPKLLIYYTSRLESQVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKE IKR TVAAPSVFIFPP DILLTQTPASLAVSLGQRAT ISCKASQSVVDYDGDYLNWYQIIPGQPPKLLIYDA SNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATY HCQQSTEDPWTFGGSGTKLEIKR
902	DVD916H	AB006VH	AB107VH	QVQLQSGGAEELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGGLWIGQIWPQDGDITNNGKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAPQ VQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTGYTMNWVR QAPGKGLWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVD KSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDSDWY FDVWGQGTTLTVSS
903	DVD916L	AB006VL	AB107VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGD YLNWYQIIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGG TKLEIKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDIRNYLNWYQKPKGKAPKLLIYYT SRLESQVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY YCQQGNTLPWTFGQGTKEIKR

[1434]

[1435] 실시예 2.199: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 4) 및 CD-19(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 252

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
904	DVD917H	AB108VH	AB111VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLLES ^{GGGLVQPGGSLKLS} CAASGFTFNTYAMN WVRQAPK ^{GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF} TISRDDSKNTAYLQMN ^{NLKTEDTAVYYCVRHGNFG} NSYVSWFAYW ^{CGGTLVTVSS} ASTKGPSVF ^{FLAP} EV KLQESGPG ^{LVAPQSLS} SVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQP ^{PRKLEWLGVIWGS} EGTTYNSALKSR ^{LTIIK} DNSK ^{SQVPLKMNSLQ} TD ^{DTAIYYCAKHYYGGSYA} MDYWGQ ^{GTSVTVSS}
905	DVD917L	AB108VL	AB111VL	ELVVTQEP ^{SLTVSPGGT} VT ^{LT} CRSSTGAVTTSNYA NWVQKPGQAPRGLIG ^{GTNKRAPGTPARFSGSLLG} GKAAL ^{TL} SGVQPEDEAEYYCALWYSN ^{LWVFGG} GTK LTVLGQPKAAP ^{SVTLFPP} DIQMTQT ^{TSSLSASLGD} RVTISCRASQDISK ^{TLN} WYQKPDGTVK ^{LLIYHTS} RLHSGVPSR ^{FGSGSGTDYSLTISNLEQ} EDIATYF CQQNTLPYTFGGG ^T KLEITR
906	DVD918H	AB111VH	AB108VH	EVKLQESGPG ^{LVAPQSLS} SVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQP ^{PRKLEWLGVIWGS} EGTTYNSALKSR ^{LTIIK} IKDNSK ^{SQVPLKMNSLQ} TD ^{DTAIYYCAKHYYGGSYA} YAMDYWGQ ^{GTSVTVSS} ASTKGPSVF ^{FLAP} EVQ ^{LLE} SGGGLVQPGGSLKLS ^{CAASGFTFNTYAMN} WVRQAP GK ^{GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD} SKNTAYLQMN ^{NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSVVS} FAYWGQ ^{GTLVTVSS}
907	DVD918L	AB111VL	AB108VL	DIQMTQT ^{TSSLSASLGD} RVTISCRASQDISK ^{TLN} WYQKPDGTVK ^{LLIYHTSRLHSGVPSRFGSGSGGTD} YSLTISNLEQ ^{EDIATYFCQQNTLPYTFGGG} T KLEITR ^{TVAAPSVFI} FPPELVVTQEP ^{SLTVSPGGT} VT LTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG ^{GTNKR} RAPGTPARFSGS ^{LLGGKAALTL} SGVQPEDEAEYYC ALWYSN ^{LWVFGG} GTKLTVLG

[1436]

[1437]

실시예 2.200: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 4) 및 CD-19(서열 3) DVD-Ig의 생성

표 253

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
908	DVD919H	AB108VH	AB112VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLLES ^{GGGLVQPGGSLKLS} CAASGFTFNTYAMN WVRQAPK ^{GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF} TISRDDSKNTAYLQMN ^{NLKTEDTAVYYCVRHGNFG} NSYVSWFAYW ^{CGGTLVTVSS} ASTKGPSVF ^{FLAP} EV QLQESGP ^{ELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWV} IQRPGQ ^{GLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTA} DKSSSTAYMQL ^{SSLTSVDSAVYFCARSGFITTVLD} FDYWGQ ^{GTTLTVSS}
909	DVD919L	AB108VL	AB112VL	ELVVTQEP ^{SLTVSPGGT} VT ^{LT} CRSSTGAVTTSNYA NWVQKPGQAPRGLIG ^{GTNKRAPGTPARFSGSLLG} GKAAL ^{TL} SGVQPEDEAEYYCALWYSN ^{LWVFGG} GTK LTVLGQPKAAP ^{SVTLFPP} DI ^{VLT} QSPTS ^{LAVSLGQ} RATISCRASE ^{SVDTFGISFMNW} FQKPGQPPK ^{LLI} HAASNQSG ^{CVPSRFGSGSGTDFSLNIHPMEEDDS} AMYFCQ ^{QSKEVP} ETFCG ^T KLEIKR
910	DVD920H	AB112VH	AB108VH	EVQLQESGP ^{ELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMN} WVIQRPGQ ^{GLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFKGKATL} TADKSSSTAYMQL ^{SSLTSVDSAVYFCARSGFITTV} LDFDYWGQ ^{GTTLTVSS} ASTKGPSVF ^{FLAP} EVQ ^{LLE} SGGGLVQPGGSLKLS ^{CAASGFTFNTYAMN} WVRQAP GK ^{GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD} SKNTAYLQMN ^{NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSVVS} FAYWGQ ^{GTLVTVSS}
911	DVD920L	AB112VL	AB108VL	DIVLTQSPTS ^{LAVSLGQRATISCRASEVDTFGIS} FMNW ^{FQKPGQPPKLLIHAASNQSGCVPSRFGSGS} GTD ^{FS} LSNIHPMEEDDSAMYFCQ ^{QSKEVP} ETFCG ^S TKLEIKR ^{TVAAPSVFI} FPPELVVTQEP ^{SLTVSPGG} T ^{VT} LT ^{TCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG} GTNKRAPGTPARFSGS ^{LLGGKAALTL} SGVQPEDEA EYYCALWYSN ^{LWVFGG} GTKLTVLG

[1438]

[1439]

실시예 2.201: 링커 세트 1을 이용한 CD3(서열 4) 및 CD-19(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 254

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
912	DVD921H	AB108VH	AB006VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYVSWFAYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPQV QLQSGAELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPQGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTA DESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRY YYAMDYWGQGTSTVTVSS
913	DVD921L	AB108VL	AB006VL	ELVVTQEPSTLVSPGGTVTTLTCSRSTGAVTTSNYA NWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLG GKAALTLQSGVQPEDEAEYCALWYSNLWVFGGKTK LTVLG QPKAAPSVTLFPPD ILLTQTPASLAVSLGQ RATISCKASQSDVDYDGDSTYLNWYQIIPGQPPKLLI YDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVD ATYHCQGSTEDPWTFGGKTKLEIKR
914	DVD922H	AB006VH	AB108VH	QVQLQSGAELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAPQV LLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGLVTVSS
915	DVD922L	AB006VL	AB108VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGD SYLNWYQIIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQGSTEDPWTFGG GKLEIKR TVAAPSVFIFPP ELVVTQEPSTLVSPGG TTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPGTPARFSGSLLGKAAALTLQSGVQPEDE EYCALWYSNLWVFGGKTKLTVLG

[1440]

[1441] 실시예 2.202: 링커 세트 2를 이용한 CD3(서열 4) 및 CD-19(서열 1) DVD-Ig의 생성

표 255

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
916	DVD1000H	AB006VH	AB108VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQSGAELVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPQGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATL TADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVG RYYYAMDYWGQGTSTVTVSS ASTKGPEVQLLESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGLVTVSS
917	DVD1000L	AB006VL	AB108VL	DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGD SYLNWYQIIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSG SGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQGSTEDPWTFGG GKLEIKR TVAAP ELVVTQEPSTLVSPGGTTLTCSR STGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAP GTPARFSGSLLGKAAALTLQSGVQPEDEAEYCALW YSNLWVFGGKTKLTVLG

[1442]

[1443] 실시예 2.203: 링커 세트 2를 이용한 CD3(서열 2) 및 CD-19(서열 2) DVD-Ig의 생성

표 256

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
918	DVD1005H	AB039VH	AB111VH	12345678901234567890123456789012345 QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS ASTKGP EVKLQESGPGLVAPS QSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLWLGCV IWGSEGTYYNSALKSRLLTIKDNKSKQVPLKMNS LQDDTAIYYCAKHHYYGGSYAMDYWGQGTSTVVS S
919	DVD1005L	AB039VL	AB111VL	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVP AHFRGSGSGTSY SLTISGMEABDAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEI NR TVAAP DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQD ISKTLNWWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQCGNTLPYTF GGGKLEITR
920	DVD1006H	AB111VH	AB039VH	EVKLQESGPGLVAPSSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLWLGVIWGSSEGTYYNSALKSRLLTIKDNKSKQVPLKMNSLQDDTAIYYCAKHHYYGGSYAMDYWGQGTSTVSS ASTKGP QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWWVKQRPQGGLWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
921	DVD1006L	AB111VL	AB039VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKTLNWWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQCGNTLPYTFGGGKLEITR TVAAP QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVP AHFRGSGSGTSYSLTISGMEABDAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINR

[1444]

[1445]

실시예 2.204: 링커 세트 1을 이용한 mCD3 및 mCD-19 DVD-Ig의 생성

표 257

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
922	DVD1044H	AB110VH	AB114VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMH WVRQAPRGGLSVAYITSSSINIKYADAVKGRFTV SRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNY WGQGTMTVTSS ASTKGP EVQLQQSGAELVRPGTSV KLSCVKVSGDITIFYYMHFVKQRPQGGLWIGRIDP EDESTKYSEKFKNKATLTADTSSNTAYLKLSSLTS EDTATYFCIYGGYFDYWGQGMVTVSS
923	DVD1044L	AB110VL	AB114VL	DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCAQSDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTISSLESDIGSYCQQYYNYPWTFPGGKLEIKR TVAAP DIQMTQSPASLSTSLGETVTIQCQASEDIYSGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASDLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKITSMTQTEDEGVYFCQQGLTYPRTFGGGKLELKR
924	DVD1045H	AB114VH	AB110VH	EVQLQQSGAELVRPGTSVKLSCKVSGDITIFYYMHFVKQRPQGGLWIGRIDPEDESTKYSEKFKNKATLTADTSSNTAYLKLSSLTSEDTATYFCIYGGYFDYWGQGMVTVSS ASTKGP EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWRQAPRGGLSVAYITSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS
925	DVD1045L	AB114VL	AB110VL	DIQMTQSPASLSTSLGETVTIQCQASEDIYSGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASDLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKITSMTQTEDEGVYFCQQGLTYPRTFGGGKLEIKR TVAAP DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCAQSDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSTISSLESDIGSYCQQYYNYPWTFPGGKLEIKR

[1446]

[1447]

실시예 2.205: 링커 세트 2를 이용한 mCD3 및 mCD-19 DVD-Ig의 생성

표 258

서열 번호	DVD 가변 도메인 명칭	외부 가변 도메인 명칭	내부 가변 도메인 명칭	서열
926	DVD1046H	AB110VH	AB114VH	12345678901234567890123456789012345 EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMH WVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTV SRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYCARFDWDKNY WGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLQDSGAE LRPGRGTSVKLSCKVSGDITITFYMHFVKQRPGQGLE WIGRIDPEDESTKYSEKFNKATLTADTSSNTAYL KLSSLTSEDTATYFCIYGGYFDYWGQGVMTVSS
927	DVD1046L	AB110VL	AB114VL	DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSRD SSFTISSLESEDIGSYQCQYYNYPWTFGPGTKLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPASLSTSLGETVT IQCQASEDIYSGLAWYQQKPGKSPQLLIYGASDLQ DGVPSRFSGSGSGTQYSLKITSMTQTEDEGVYFCQQ GLTYPRTFGGGTKLEIKR
928	DVD1047H	AB114VH	AB110VH	EVQLQDSGAELVRPQTSVKLSCKVSGDITITFYMH FVKQRPGQGLEWIGRIDPEDESTKYSEKFNKATL TADTSSNTAYLKLSSLTSEDTATYFCIYGGYFDY WGQGVMTVTVSS ASTKGPSVFPLAP EVQLVESGGG LVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLE SVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFL QMNILKSEDTAMYCARFDWDKNYWGQGTMTVTVSS
929	DVD1047L	AB114VL	AB110VL	DIQMTQSPASLSTSLGETVTIQCQASEDIYSGLAW YQQKPGKSPQLLIYGASDLQDGVPSRFSGSGSGTQ YSLKITSMTQTEDEGVYFCQGLTYPRTFGGGTKLE IKR TVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSLPASLGDRVT INCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLA DGVPSRFSGSGSGRDSFTISSLESEDIGSYQCQ YYNYPWTFGPGTKLEIKR

[1448]

[1449] 실시예 2.206: 모 항체 및 DVD-Ig 서열을 클로닝하는데 사용된 클로닝 벡터 서열

표 259

벡터 명칭	서열번호	뉴클레오타이드 서열
V1	930	12345678901234567890123456789012345678901 GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACACGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCT TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACCTCCTGGGG

[1450]

	GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCATCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGC GTCTCACCCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCCG GAGGAGATGACCAAGAACCGGTGACCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTCTCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGCGGGCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGG ATCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAA TAGTGTGTTGGAATTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGG CAAAATCATTTGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCC CCGCCCCGGACGAACCTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCG GGGCAGTGATGTAATCCCTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGC CCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGACCAACACAAAGGGTTCTCTGA CTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACTGAGTG GCTTTCATCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTG TACCTTATGTGAACCTTTGGCTGAACTCTTACACCAATGCTGGGGGACAT GTACCTCCAGGGGGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATC AGAGGGGCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCCTAAGAGGGCATTAGCA ATAGTGTTTATAAGGCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTC CCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCTAATCAATAGCATATGT TACCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTAGTAAAAGGGTCCTA AGGAACAGCGATATCTCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTATTTACATG GGGTACAGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTAGTACAAGGGCAGTGG CTGAAGATCAAGGAGCGGCAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCCTGCTTCT TCATTTCTCTCTCGTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAA GGGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCAGAAATA AAATTTGGACGGGGGGTTAGTGGTGGCATTTGTGCTATGACACCAATATAA CCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAACATTT GAATATCTTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGACAGCCGTAAAGACT GGATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCAGGCAGGGACCAAGACA GGTGAACCATGTGTGTACACTCTATTTGTAAACAGGGGAAGAGAGTGGAC GCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCGAAAATTA CGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTT TTTTTGAAATTTGTGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCACACGCCGCCCTG CGGTTTTGGACTGTAAAAAAGGGTGTAACTTGGCTGATTGTAAACCC GCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCAAAAACCACTAATGGCACCCC GGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGGGGCCAAGATAGGGCGCGATTGC TGCATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCTGAGCGCCAAGCACAG GGTGTGTGGTCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATG TTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATG CTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGG TAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCT AATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT CTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGA ATTTTCTTGAAAGACGAAAGGCCCTCGTGATACGCCATTTTATAGGTTAA TGTCATGATAAATAATGGTTTCTTAGACGTGAGGTGGCACTTTTCGGGAAA TGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTA

[1451]

		TCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG GAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTGC GGCATTTCCTTCCCTGTTTTTGGCTCAGCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCT CAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTCGCCCGAAGAACGCTTTTCCAAT GATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGA CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT GGTTGAGTACTCACCAGTACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT AAGAGAATTATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAA CTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCA CAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACACGATGCCTGCAAGCAATGGC AACACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCG GCAACAATTAAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT GCGCTCGGCCCTTCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGG TGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCC TCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGGATGA ACGAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTA ACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCA TTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC AAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCTAATCTGTCTG CTTGCAAAACAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTGTTTGGCCGGATCA AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAACTACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACCTTCAAGAA CTCTGTAGCACCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTACCAGTGGC TGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTACCAGGTGGACTCAAGACGATA GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGTTCTGTGCACACA CCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA GCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGGTATCC GGTAAGCGGCGAGGTCGGAACAGGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCTTGGTATCTTTATAGTCTTCTGCGGTTTCGCGCTCTGACTTGA GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGC CAGCAACGCGGCCCTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTCA CATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGC CTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCGCAACGACCGAGCGCAGCGA GTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCC CGCGCTTGCGCGATTCAATATGCACTGCGCAGCAGAGTTTCCCGACTG GAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCAGCTATTA GGCACCCAGGCTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAAT TGTCAGCGGATAACAATTTACACAGGAAAAGCTATGACCATGATTACGC CAAGCTCTAGCTAGAGGTGAGTCCCTCCCGAGCAGGAGAGTATGCAAA GCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACCTCCGCCA TCCCGCCCCTAACCTCCGCCAGTTCCGCCCTTCTCCGCCCATGGCTGAC TAATTTTTTTTTATTATGCAAGGCGGAGGCGGCTCGGCTCTGAGCTAT TCCAGAAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGAGGCTTAGGCTTTTGCAAAAAGC TTTGCAAGATGGATAAAGTTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATG GACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTGCG CAATTGAACCGGTGCTTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGA TGTCGTGTAAGTGGCTCCGCTTTTTCCCGAGGTTGGGGGAGAACCGTATAT AAGTCAGTAGTGCCTGAACTGCTTTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAG AACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCTGGCCTCTTTACGGG TTATGGCCCTTGCGTGCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGAT TCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCTTG CGCTTAAGGAGCCCTTCGCTCGTCTGAGTTGAGGCTGGCCTGGGCG TTGGGGCGCGCGCTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGC TTTTGATAAGTCTCTAGCCATTAAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTCTGGCAAGATAGCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGG TATTTCTGGTTTTTGGGGCGCGGGCGGCGACGCGGGCCGTGCTGCCAGCG CACATGTTCCGCGAGGCGGGCTGCGAGCGCGCCACCAGGAATCGGACG

[1452]

		GGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCCGCCGCGG GTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAAGTTGC GTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAATG GAGGACGCGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAA AAGGGCCTTTCCGCTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCG GGCGCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTGCTC TTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCACTAGTG GGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCCTCTGGA ATTTGCCCTTTTGGAGTTGGATCTTGGTTCAATCTCAAGCCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTACAGTGTCTGAGGAATTCCTAGAG ATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGGAGTTTGGG CTGAGCTGGCTTTTCTGTGCGCATTTTAAAGGTGTCCAGTGC
v2	931	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTC CAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGCTCACAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTGAGCGGCCGCTCGAGGCCGCAAGGCCGATCCCCGA CCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGT GGAATTTTTTGTGTCTCTACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAATCATT TGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCGCCCCGG ACGAACATAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGCGTGC ATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACCTGGGCCCTGTTC CATGTGACACGGGGGGGACCAACACAAAGGGTTCTCTGACTGTAGTTG ACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATC CTGGAGCAGACTTTGCACTCTGTGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGT GTAACCTTTGCTGAAGCTTTACACCAATGCTGGGGACATGTACCTCCC AGGGGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGCTCAATCAGAGGGGCC TGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGT ATAAGGCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCTTAATTCATAGCATATGTTACCCACG GGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCTAAGGAACAGC GATATCTCCACCCCATGAGCTGTACGGTTTTATTACATGGGGTCAGGA TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATC AAGGAGCGGGCAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCTGCTTCTTCTATCTCC TTCGTTTAGCTAATAGAAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGT GAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGA CGGGGGTTTCACTGGTGGCATTGTCTATGACACCAATATAACCTCACA ACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTT TAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAGAGCTGGATGTCCA TCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGA TACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCA TGTGTGTACACTCTATTTGTAAACAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGC AGCGGACTCCACTGGTTGTCTTAACACCCCCGAAATTAACCGGGGCTCC ACGCCAATGGGGCCATAAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTGAAA TTGTGGAGTGGGGGCACGCGTACGCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGG ACTGTAAAATAAGGTTGAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCC TGCGGTCAAACCACTTGCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATAC CTGCATAAGTAGGTGGGCGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTG GAGGACAAATTACACACTTGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGG TCCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGG GTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATCTGGGTAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCAT AGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAA TAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGC ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCT

[1453]

	AATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCG GGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAAATTTCTTG AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTATAGGTTAATGTCATGAT AATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGG AACCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAT GAGACAATAACCCGTATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGAGTAT GAGTATTAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTCGCGCATTTTG CCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAGATGCTGA AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGG TAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCAC TTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCA AGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTA CTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATT ATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCT GACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAACAATGGG GGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT ACCAAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCTGCGCAATGGCAACAACGTT CGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATT AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGC CCTTCGCGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGG GTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCTCCCGTAT CGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAAGGCACTATGGATGAACGAAATAG ACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATTGGTAAGTGTGACA CCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTAAATT TAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGTATAATCTCATGACCAAAATCCC TTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAC AAAAAACCACCGCTACCAGCGTGGTTTTGTTGCGCGATCAAGAGCTACC AATCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATAC TGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC ACCGCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCACTGGCTGCTGCCAG TGGCGATAAGTCTGTCTTACCGGTTGGAATCAAGACGATAGTTACCGGA TAAGCGCAGCGGTGCGGTGAACGGGGGTTGCTGCACACAGCCAGCTT GGAGCGAACGACCTACACGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGG CAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGAGCTTCCAGGGGGAACGCTG GTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATT TTTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGACCTATGAAAAACGCCAGCAACGC GGCCTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTT TCCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTG AGCTGATACCGCTCGCCGCGAGCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCACTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCCGCGCGTTG GCCGATTCAATTAATGACGCTGGCAGCAGAGTTTCCGACTGGAAAAGCGGG CAGTGAGCGCAACGCAATTAAATGTAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG ATAACAATTTACACAGGAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTA GCTAGAGGTGAGTCCCTCCCGAGCGCAGAGTATGCAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAATCCGCCATCCCGCCCC TAATCCGCCAGTTCCGCCATTCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTT TTATTTATGAGAGGCGGAGGCGGCTCGGCCCTTGAGCTATCCAGAAAT AGTGAGGAGGCTTTTTTGAGGCGCTAGGCTTTTGCAAAAGCTTTGCAAG ATGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTGCAGCTAATGGACCTTCTA GGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCGTCAGTGGGCGAGCG CACATCGCCACAGTCCCGAGAAAGTTGGGGGAGGGTCCGCAATTGAAC CGGTGCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCTTTTTCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGT AGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTCCCGCAGAACACAGGT AAGTGCCGTGTGTGTTCCCGCGGGCTGGCCTCTTACGGGTTATGGCCC TTGCGTGCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCC CGAGCTTCGGGTGGAAGTGGTGGGAGAGTTCGAGGCCCTGCGCTTAAGG

[1454]

		AGCCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG CCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTTCGATAA GTCTCTAGCCATTTAAAAATTTTGTAGACCTGCTGCGACGCTTTTTCG GCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCCTCCAGCGCACATGTTT GGCGAGGCGGGGCCGTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTC TCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGCTGTATCG CCCCCCTGGGCGGCAAGCTGGCCCGGTGCGCACCACTTGCCTGAGCGGA AAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCG GCGCTCGGGAGAGCGGGCGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGCCCTT TCCGTCTCAGCCGTGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTC CAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCTCTTTAGGTTG GGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGAC TGAAGTTAGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCTTGGAAATTTGCCCT TTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAG TTTTTTTCTTCCATTTCAAGTGTCTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGA CCTCGAGATCCATTGTGCCGGGCGCACATGGACATGCGCGTGCCCGGCC AGCTGCTGGGCCGTGCTGCTGCTGTGGTTCCCGGCTCGCGATGC
V3	932	CAACCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCTCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGCTCATAAAGTACTTCTACCCG GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGCGGGA GTGGAGACCACACACCTTCCAAACAAAGCAACAAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTACGCATGAAGGGAGACCCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACA GAATGTTTCATGAGCGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGATCCCCGACCT CGACCTCTGGCTAAATAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTGGA ATTTTTTGTGCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAATCATTGG TCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCGGACG AACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGAGTGCATG TAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACCTTGCCAACCTGGGCCCTGTTCCACAT GTGACACGGGGGGGACCAACACAAGGGGTCTCTGACTGTAGTTGACA TCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCTG GAGCAGACTTTGCACTGTGTGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTA ACTCTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGTGGGGGACATGTACCTCCCAGG GGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCTGT GTAGCTACCGATAAGCGGACCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTATTATA AGGCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGT ATATACTATCCAGACTAACCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGA AGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGAT ATCTCCACCCCATGAGCTGTACGGTTTTATTATCATGGGGTCAGGATTC CACGAGGGTAGTGAACATTTTAGTCAACAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAG GAGCGGCGAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCTGCTTCTTCATTCTCCTTC GTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAG GTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAAATAAATTTGGACGG GGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCTCACAACCC CCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTAA CAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAGACTGGATGTCCATCT CACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATAC TGGGGTTATTAAGATGTGCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGT TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGC GGACTCCACTGGTTGTCTTAACACCCCGGAAATTAACGGGGCTCCACG CCAATGGGGCCATAAAACAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTG TGGAGTGGGGGCACGCTCAGCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACT GTAAATAAGGGTGTAACTTGGCTGATTGTAAACCCGCTAACCACTGC GGTCAAAACCACTTGCCCAAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTG CATAAGTAGGTGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCATGCTGCGATCTGGAG GACAAATACACACACTTGCCTGAGCGCCACAGCACAGGTTGTTGGTCC TCATATTACGAGGTGCTGAGAGCACGGTGGCTAATGTTGCCATGGGTA GCATATACTACCAAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGG

[1455]

	CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGG TAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAG AGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATGCTATCCTAAT TTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGC TATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGT AGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAG ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAAC CCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAG ACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGATATGAG TATTCAAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCT TCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGA TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAA GATCCTTGAGAGTTTTCGCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGCAAGA GCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTC ACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACAATGCGGCGCAACTTACTTCTGAC AACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAACAACATGGGGGA TCAATGTAACTCGCCCTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACC AAACGACGAGCGTGACACCCAGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCG CAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTTAGCTTCCCGCAACAATTAAAT AGACTGGATGGAGCGGATAAAATGTCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGT AGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACA GATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATTGGTAACGTGCAGACCA AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCAATTTTAAATTTAA AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATACTCATGACCAAAATCCCTTA ACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGG ATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAA AAAACCAACCGCTACCAAGCGGTGGTTTGTTCGCCGATCAAGAGCTACCAAC TCTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAAGCAGCGCAGATACCAAACTCTGT TCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGCCAGTGG CGATAAGTCGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAA GGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGCACACAGCCAGCTTGG GCGAACGACCTACACCGAAGTGAATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAG CGCCACGCTTCCGAAGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCTGGTA TCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT GTGATGCTGCTCAGGGGGGCGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGC CTTTTACGGTTCTGCGCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCACATGTTCTTTCC TGCGTTATCCCTGATTTCTGTGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGC TGATACCGCTCGCCGACGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGA GGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACGCCCTCTCCCGCGCGTTGGCC GATTCATTAAATGACGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAG TGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTATTAGGCACCCAGGC TTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGAATGTGAGCGGATA ACAAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTAGCT AGAGGTCGAGTCCCTCCCGAGCAGGAGCAAGTATGCAAGCATGCTATCTCA ATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCTAA CTCCGCCAGTTCCGCCCATTTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTA TTTATGACAGGCGGAGGCGCCTCGGCCCTGAGCTATTCCAGAAGTAGT GAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAAGATG GATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTCAGCACTAATGGACCTTCTAGGT CTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCGTCAGTGGGCAGAGCGCAC ATCGCCACAGTCCCGGAGAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGG

[1456]

		TGCCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAACCTGGGAAAGTGATGTCGTGTA GCTCCGCCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCA CGCCGTGAACGTCTTTTTCGCAACGGGTTGCCGCCAGAACACAGGTA TGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCTGGCCTCTTACGGGTATGGCCCTG CGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCC GCTTCGGGTGGAAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCCTGCGCTTAAG CCCTTCGCCCTCGTCTTGAGTTGAGGCCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCC CGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTCGATAAG TCTAGCCATTTAAATTTTGTATGACCTGCTGCGACGCTTTTTCTGGCA AGATAGTCTTGTAAATGCGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCCGTT TGGGGCCCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCCTCCAGCGCACATGTTCCG GAGCGGGGCTTGCAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCA AGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCCTGGCCTCGCGCCCGCTGTATCGCC CCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCGGTGGCACACAGTTGCGTGAGCGGAAG ATGGCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGTGAGTCAACCCACAAAGAAAGGGCCTTCC GTCTCAGCCGTGCTTCACTGTGACTCCACGAGTACCGGGCGCGTCCAG GCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCTCTTAGGTTGGG GGAGGGTTTATGCGATGAGTTTCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGA AGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATCTCCTTGGAAATTTGCCCT TGAGTTTGATCTTGGTTCACTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAATTT TTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCT CGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGACTTGGACCCCACTCTCTTC CTCACCTCCTCCTCACTGCACAGGAAGCTTATCG
V4	933	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACCTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTTCAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGCTTACGCC TGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC AGGGAGAGTGTGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGATCCCCGA CCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTT GGAAATTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAATCATT TGGTGTGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCCGCCGG ACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGCGAGTGC ATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCA CATGTGACACGGGGGGGACCAAAACACAAAGGGTTCTCTGACTGTAGTTG ACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATC CTGGAGCAGACTTTGAGTCTGTGGACTGCAACACAACTTGCCTTTATGT GTAACCTTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCC AGGGGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCC TGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGT ATAAGGCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACG GGAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCTTAAGGAACAGC GATATCTCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTATTTACATGGGGTCAGGA TTCCACGAGGGTAGTGAACATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATC AAGGAGCGGGCAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCTGCTTCTTCATTTCTCC TTCGTTTAGCTAATAAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGT GAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCAGAAATAAATTTGGA CGGGGGTTTCACTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCTCACAA ACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTTCTGAATATCTT TAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAAGCCGTAAAGACTGGAATGTTCA TCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCTAGTGCAATATGA TAAGGGTTTATTAAGATGTGTCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCA TGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGC AGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCGAAAATTAACGGGGCTCC ACGCCAATGGGGCCATAAACAAGACAAAGTGGCCACTTTTTTTTGA TTGTGAGTGGGGGACGCTACGCCCCACACGCCCGCTGCGGTTTGG ACTGTAAAAATAAGGCTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCCAC TGCGGTCAAACCACTTGCCACAAAACCACTAATGGACCCCGGGGAATAC

[1457]

	CTGCATAAGTAGGTGGGCGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTG GAGGACAAATTACACACACTTGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGG TCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGG GTAGCATATACCTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCAT AGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAA TAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGC ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCT AATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCG GGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTG AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGAT AATAAGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGG AACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAT GAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTAT GAGTATTCACATTTCCGCTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTTCGGGCATTTTG CCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGA AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGG TAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCGCAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCAC TTTTAAAGTTCTGCTATGTGCGCGGTATTTATCCCGTTGACGCGCGGCA AGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTA CTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATT ATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCT GACACCGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT ACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGCAGCAATGGCAACACGTT GCGCAACTATTAACTGGCGAATCTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT ATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGACGAGCCACTTCTGCGCTCGGC CCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGTTGAGCGTGG GTCTCGCGGTATCATTTGACGACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTAT CGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAATAG ACAGATCGCTGAGATAGGTGCCCTACTGATTAAGCATTGGTAACGTGTCAGA CCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTAAATT TAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCC TTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAC AAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTCGCCGATCAAGAGCTACC AACTCTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATAC TGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC ACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGCCAG TGGCGATAAGTCGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCAGGA TAAGGCGCAGCGGTGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTT GGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGATCCGGTAAGCGG CAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCTTG GTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATT TTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGC GGCCTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTACATGTTCTTT TCCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTG AGCTGATACCGCTCGCCGACGCCAAGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCCGCGCGTTG GCCGATTCATTAATGACAGTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGG CAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGAATTTGTGAGCGG ATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTA GCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCGAGCAGGCAAGTATGCAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTAAGTCCGCCCATCCCGCCCC

[1458]

		TAACTCCGCCAGTTCGCCCATCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTT TTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGCCCTTGAGCTATTCCAGAAGT AGTGAGGAGGCTTTTTGGAGGCCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAAG ATGGATAAAGTTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTA GGCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCG CACATCGCCCCAGTCCCGGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGGCAATTGAAC CGGTGCCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCACT AGTCGCCGTGAACGTCTTTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACAGGT AAGTGCCGTGTGTGGTTCGCCGGGCCCTGGCTCTTTACGGGTTATGGCCC TTGCGTGCCCTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCC CGAGCTTCGGGTGGAGTGGGTGGGAGAGTTTCGAGGCCCTGCGCTTAAGG AGCCCCCTCGCCTCGTCTGAGTTGAGGCCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG CCGCGTGCGAATCTGGTGGCAGCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAA GTCTCTAGCCATTTAAAAATTTTGTGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTG GCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAGATCTGCACACTGGTATTTCCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGGTCCGAGCGCACATGTTT GCGGAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGTAGTC TCAAGCTGGCGGCCCTGCTCTGCTGCTGGCTCGCGCCGCCGTGTATCGC CCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTGGCAGCAGTTGCGTGAGCGGA AAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCG CGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAATCACCCACACAAGGAAAGGGCCCTT TCCGTCTCAGCCGTGCTTCACTGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTC CAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTTTAGGTTG GGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCACACTGAGTGGGTGGAGAC TGAAGTTAGGCCAGCTGGGCACTGATGTAATTCCTTGGAAATTTGCCCT TTTTGAATTTGGATCTTGGTTTCTTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAG TTTTCTTCTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATCTCTAGAGATCCCTCGA CCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCACCATGACTTGGACCCCACTCTCT TCTTACCCCTCTCTCCACTGCACAGGAAGCTTATCG
V5	934	CAACCCAAGGCTGCCCTCGGTCACTCTGTTCGCCCTCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAGTGACTTCTACCCG GGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGCGGGGA GTGGAGACCACACACCTTCAAAACAAAGCAACAAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAGTCCACAGAAAGCTACAGC TGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAGACAGTGGCCCTTACA GAATGTTTATGAGCGGCCCTCGAGGCCGGCAAGCCGATCCCCGACCT CGACCTCTGGCTAAATAAGGAAATTTATTTTCAATTGCAATAGTGTGGGA ATTTTTTGTGTCTCTACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAAATCATTGG TCGAGATCCCTCGGAGATCTTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCGGACG AACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCGGGGAGTGATG TAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACCTGCCAAGTGGGCCCTGTCCACAT GTGACACGGGGGGGACCAACACAAAGGGTTCTCTGACTGTAGTTGACA TCCTTATAAATGGAATGTGCACATTTGCCAAGTGGTGGCTTTCATCTCTG GAGCAGACTTTGAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTA ACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGACTCCCAAGG GGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCATCAGAGGGGCTGT GTAGCTACCGATAAGCGGACCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTATATA AGGCCCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGT ATATACTATCCAGACTAACCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGA AGCATATGCTATCGAATTAGGTTAGTAAAAGGGTCTTAAGGAACAGCGAT ATCTCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGATTC CACGAGGGTAGTGAAACATTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAG GAGCGGGCAGTGAACCTCTCTGAATCTTCGCTGCTTCTTCATCTCTCTC GTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAG GTGCTCGAAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCAGAATAAAATTTGGACG GGGGTTCAAGTGGTGGCATTTGTGCTATGACCAATATAACCTCACAACCC CCTTGGGCAATAAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTTCTGAATATCTTAA CAATAGAAAATCCATGGGTGGGGACAAAGCCGTAAGACTGGATGTCCATCT CACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATAC TGGGGTTATTAAGATGTGTCCCGAGGACCAAGACAGGTGAACCATGT

[1459]

	TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGC GGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACG CCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTG TGGAGTGGGGGCACGCTCAGCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACT GTAAATAAGGGTGAATAACTTGGCTGATTGTAAACCCGCTAACCACTGC GGTCAAACCACCTTGCCCAAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTG CATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAG GACAAATTACACACACTTGGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTGGTCC TCATATTACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTA GCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGG CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGG TAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAG AGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAT TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT TTTATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGC TATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGT AGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAAG ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGGAAC CCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAG ACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGATATGAG TATTCACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCCT TCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGA TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAA GATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTTATCCCGTGTGACCGCGGCAAGA GCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTC ACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC AACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGA TCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACC AAACGACGAGCGTGACACCGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCG CAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAA AGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT TCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC TCGCGGTATCATTGACGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGT AGTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACA GATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAGCATTTGGTAACCTGTGACACCA AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAA AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTA ACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAAGATCAAAGG ATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAA AAAACCAACCGCTACCAAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAAC TCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTGT TCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGCCAGTGG CGATAAGTCGTGCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCAGGATAA GCGCGACGCGTCGGGCTGAACGGGGGTTCTGTCACACAGCCAGCTTGGA GCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAG CGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGATCCCGGTAAGCGCGAG GGTGCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTA TCTTTATAGTCTCTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTT GTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAACAAACGCCAGCAACGCGGC CTTTTACGGTTCTTGCCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCC TCGGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGC TGATACCGCTCGCCGACGCCAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGA GGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGGCC

[1460]

		GATTCATTAATGCAGCTGGCAGCAGAGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAG TGAGGCCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTATTAGGCACCCAGGC TTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAAATTGTGAGCGGATA ACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTAGCT AGAGGTCGAGTCCCTCCCGCAGCAGGAGAGTATGCAAAGCATGCATCTCA ATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCTAA CTCCGCCCAGTTCGCCCATTTCTCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTA TTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCCTGAGCTATTCCAGAAGTAGT GAGGAGGCTTTTTTGGAGGCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATG GATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTCAGCTAATGGACCTTCTAGGT CTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCGTCAGTGGGCAGAGCGCAC ATCGCCCAAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACGG TGCTAGAGAGGTTGGCGCGGGTAACTGGGAAAGTATGTCGTGTACTG GCTCCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACAGGTAAG TGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGCCCTGGCCTCTTACGGGTTATGGCCCTTG CGTGCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGA GCTTCGGGTTGGAAGTGGTGGGAGAGTTCGAGGCTTGCGCTTAAGGAGC CCCTTCGCCCTCGTCTTGAAGTGGGCTGGGCTGGGCGCTGGGGCCGCCG CGTGCGAATCTGGTGGCACCCTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTC TCTAGCCATTTAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCA AGATAGTCTTGTAATGCGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTT TGGGGCCGCGGGCGGCACGCGGCCCTGCGTCCAGCGCACATGTTCCGG GAGGCGGGGCTGCGAGCGCGCCACCAGAAATCGGACGGGGTAGTCTCA AGCTGGCCGGCTGCTCTGGTGCTGGGCTCGCGCCGCGTGTATCGCCCC GCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGTGGCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAG ATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGG CTCGGAGAGCGGGCGGGTGAATCACCCACACAAAGGAAAGGGCTTTCC GTCTCAGCGCTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCGTCCAG GCACCTCGATTAGTTCGAGCTTTTGGAGTACGTGCTTTTAGGTTGGGG GGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCACTAGTGGGTGGAGACTGA AGTTAGGCCAGCTTGGCACTGATGTAATTCTCTTGAATTTGCCCTTT TGAGTTTGGATCTTGGTTCTTCAAGCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTT TTTTCTTCAATTCAGGTGTCGTGAGGAATCTCTAGAGATCCCTCGACCT CGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGGACATGCGCGTGCCCGCCAG GCTGTGGGCTGCTGCTGTGTGGTTCCCGGCTCGCGATGC
V7	935	GGTTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCTCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACTAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCT TGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCCGACCTGAAGCCGCGGGG GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGGCGGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGC GTCTCACCGTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGC GAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCGAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCAAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCT TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAC CTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGAGCGGCCCTCGAGGCCGGAAGGCCGG ATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAA TAGTGTGTTGGAATTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGG CAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCC CCGCCCCGACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCTTCTTCGCG GGCAGTGCATGTAATCCCTCAGTTGGTTGGTACAACCTGCCAAGTGGGC

[1461]

		CCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGACCAACACAAAGGGGTTCTCTGA CTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTG GCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAAACATTG CCTTTATGTGTAACCTTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACAT GTACCTCCCAGGGGCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCATC AGAGGGGCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCTCAAGAGGGCATTAGCA ATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTAAACCTAAACGGGTAGCATATGCTTC CCGGGTAGTAGTATATACATATCCAGACTAACCTAATTCAATAGCATATGT TACCCACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTATGTAAGGGTCCCTA AGGAACAGCGATATCTCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTACATG GGGTCAGGATTCACGAGGGTAGTGAACATTTTAGTCACAAGGGCAGTGG CTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCT TCATTCCTCCTCGTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAA GGGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCAGAAATA AAATTTGGACGGGGGTTCACTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAA CCCTCACAACCCCTTGGGCAATAAACTAGTGTAGGAATGAACATTCT GAATATCTTTAACAATAGAAATCCATGGGTGGGGACAAGCGTAAGACT GGATGTCCTATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGTTATTAAGATGTGTCCAGGCAGGGACCAAGACA GGTGAACCATGTTGTACACTCTATTTGTAAACAGGGGAAAGAGTGGAC GCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAATTA CGGGGCTCCAGCCAAATGGGGCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTT TTTTTGAATTTGGTAGTGGGGGACGCTGACGCCCCACACGCGCGCTG CGGTTTTGGACTGTAAATAAGGGTGAATAACTTGGCTGATTGAACCCC GCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCAAAAACCACTAATGGCACCCC GGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAAGATAGGGGCGGATTGC TGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCTGAGCGCCAAGCACAG GGTTGTTGGTCTCATATTCACGAGGTGCTGAGAGCAGCGTGGGTAAATG TTGCCATGGGTAGCATATACTACCAAAATCTGGATAGCATATGCTATC TAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGATCCGGGTAGCATATG CTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGG TAGCATATACTACCAAAATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCT AATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT CTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGA ATTTTCTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTATAGGTTAA TGTCATGATAAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAA TGTGCGCGGAACCCCTATTGTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTA TCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG GAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTGC GGCATTTTGCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCT CAACAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGACGTTTTCCAAT GATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGA CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAATGACTT GGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT AAGAGAAATTATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAA CTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCA CAACATGGGGATCATGTAACCTCGCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAAGATGCTGCAGCAATGGC AACAACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAACTACTACTAGCTTCCCG GCAACAAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGG TGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCC CTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGGATGA ACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTA

[1462]

	ACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCA TTTTAAATTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGATAATCTCATGAC CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG CTTGCAAAACAAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCA AGAGTACCAACTCTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA CTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTACCAGTGGC TGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA GTTACCGGATAAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGCACACA GCCCAGCTTGAGCGAAGCACTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA GCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCC GGTAGCGGCGAGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA GCCTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGC CAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCA CATGTTCTTTCTGTGCTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGC CTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCGAACGACGAGCGCAGCGA GTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCC CGCGCGTTGGCCGATTCTTAATGACGCTGGCAGCAGAGTTTCCCGACTG GAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTA GGCACCCAGGCTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAAT TGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGC CAAGCTCTAGCTAGAGTCTGAGTCCCTCCCGCAGGAGCAGAGTATGCAAA GATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTTAACCTCCGCCCA TCCCGCCCTTAACCTCCGCCAGTCCCGCCATTCTCCGCCCATGGCTGAC TAATTTTTTTTTATTATGACAGAGCGCGAGCGCCCTCGGCCCTGAGCTAT TCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCTAGGCTTTTGCAAAAAGC TTTGCAAGAGTGGATAAAGTTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGACGCTAATG GACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAGTTGGGGGAGGGGTCGG CAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGCGCGGGGTAACTGGGAAAGTGA TGTCTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATAT AAGTGACAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAG AACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCTGGCCTCTTTACGGG TTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGAT CTTGATCCCGAGCTTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTTCGAGGCCTTG CGCTTAAGGAGCCCTTTCGCCCTCGTGTGAGTTGAGGCTTGCCCTGGGGC CTGGGGCCGCCGCTGCGAATCTGGTGGCACTTCGCGCCTGTCTCGTGC TTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTAAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTCCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAAGATCTGCACACTGG TATTTTCGGTTTTTGGGGCCCGGGCGCGCAGCGGGCCCGTGCCTCCAGCG CACATGTTTCGGCGAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACG GGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGCCCTGCTCTGGTGCTGGCTTCGCGCCGCC GTGTATCGCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTGGCACCAAGTTGC GTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGCCCTGCTGCAGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAA AAGGGCTTTCCGTCTCAGCCGTGCTTTCATGTGACTCCACGAGTACCG GCGCGCTCCAGGCACCTCGATTAGTCTTCGAGCTTTTGGAGTACGTGCTC TTTAGGTTGGGGGAGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCACTGAGTG GGTGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGA ATTTGCCCTTTTGTGAGTTGGATCTTGGTTTCAATCTCAAGCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTCTTCCATTTAGGTGTCTGAGGAATTCTCTAGAG ATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCCGGCGCCACCATGGAGTTTGGG CTGAGCTGGCTTTTCTGTGCGGATTTTAAAGGTGTCCAGTGC

[1463]

[1464] 본 발명은 분자생물학 및 약물 전달 분야에서 널리 공지된 전반적인 기술에 대한 참조문헌을 인용한다. 이들 기술은 하기의 공개문헌에 기재된 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993);
 Ausubel, F.M. et al. eds., Short Protocols In Molecular Biology (4th Ed. 1999) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X).
Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984);
 Giege, R. and Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ed., pp. 20 1-16, Oxford University Press, New York, New York, (1999);
 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984);
 Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981);
 Harlow et al. , Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988);
 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991);
 Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242;
 Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5).
 Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990);
 Lu and Weiner eds., Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis (2001) BioTechniques Press. Westborough, MA. 298 pp. (ISBN 1-881299-21-X).
Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974);
 Old, R.W. & S.B. Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering (3d Ed. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; V.2:409 pp. (ISBN 0-632-01318-4).
 Sambrook, J. et al. eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d Ed. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. Vols. 1-3. (ISBN 0-87969-309-6).
Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978
 Winnacker, E.L. From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology (1987) VCH Publishers, NY (translated by Horst Ibelgauf). 634 pp. (ISBN 0-89573-614-4).

[1465]

[1466]

참조문헌 인용

[1467]

모든 인용된 문헌(특정 분야의 문헌, 특허, 특허원 및 웹사이트를 포함)의 내용이 본원에 참조로서 인용될 수 있고 이에 의해 본원에 인용된 참조문헌으로서 이들의 전문이 특별하게 인용된다. 본 발명의 수행은 달리 언급되지 않는 경우 당업계에 널리 공지된 바와 같은 면역학, 분자 생물학 및 세포 생물학을 사용한다.

[1468]

균등 범위

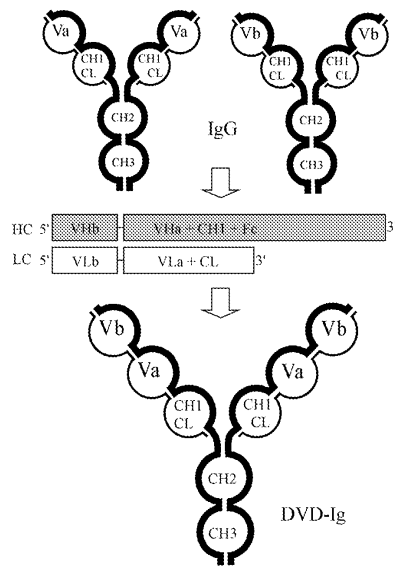
[1469]

본 발명은 취지 또는 필수 특성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서 이전의 양태는 모든 측면에서 본원에 기재된 발명을 제한하기 보다는 설명하기 위해 제공된 것으로 간주되어야 한다. 발명의 범위는 따라서 이전에 기재된 것 보다는 첨부된 특허청구범위에 지적되어 있고 따라서 특허청구범위의 균등한 의미 및 범위내에서의 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

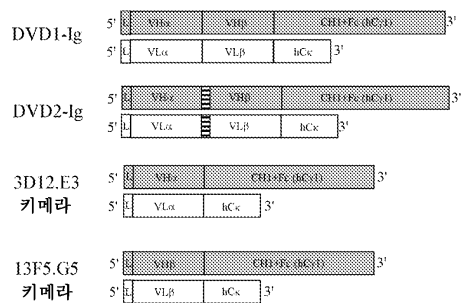
도면

도면1

A



B



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ABBOTT LABORATORIES

<120> DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

<130> 9380W002

<150> US 12/605,094

<151> 2009-10-23

<160> 935

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 2

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

Val

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 3

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 4

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 5

Ser Ala Lys Thr Thr Pro

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 6

Arg Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser

1 5

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400>

> 10

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

1 5 10 15

Arg Val

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 12

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 13

Thr Val Ala Ala Pro

1 5

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 14

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 15

Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 16

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Ala Lys Thr Thr Pro Pro

1 5

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Ala Lys Thr Thr Ala Pro

1 5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Ala Ser Thr Lys Gly Pro

1 5

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

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

1 5 10

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 23

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 24

Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser

1 5 10 15

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 25

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

1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 26

Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser

1 5 10 15

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 28

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 29
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105
<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 31

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 31

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
100 105

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 32

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 35

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 36

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg

<210> 38

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400>

> 39

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 40

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Gly

20 25 30
 Tyr Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Phe Tyr Ser Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

<210> 41

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 41

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

 Ile Tyr Asp Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ala Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Asn Ala Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 42

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 42

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 43

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

Arg

<210> 44

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 44

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ile Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 45

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 45

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

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn 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 Ala
 85 90 95

Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg
 100 105 110
 Arg

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 46

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 47

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn

20 25 30

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

85 90 95
 Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 48

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 48

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
 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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 49

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 49

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 52

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400

> 52

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Trp Ser Cys Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Trp Leu His Trp Val Lys Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35

40

45

Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Pro

50

55

60

Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Cys Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Ser Val Tyr Val Ser Ser

115

120

<210> 53

<211> 114

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 53

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

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

Lys Arg

<210> 54

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 54

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 55

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 57

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
 85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Glu
 20 25 30

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Lys Asn Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly Lys Lys Val Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 59

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 Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Met Ser Val Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 60

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 61

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 61

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 62

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Ile Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp

100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 63

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 63

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr
 35 40 45
 Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
 65 70 75 80
 Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 100 105 110
 Thr Val Leu Arg
 115

<210> 64

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 64

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gln Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Leu Pro Tyr Tyr Arg Met Ser Lys Val Met Asp Val Gln
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 65

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 Tyr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Leu Gly Ser Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 66

<211>

> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 66

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 67

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
100 105

<210> 68

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 68

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 69

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 69

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 71

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 73

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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
 Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 75

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 75

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
 20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 76

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 76

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 77

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

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

<210> 78

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 79

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 80

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400>

> 80

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

> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 82

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 83

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65

70

75

80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100

105

<210> 84

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 84

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20

25

30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 85

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 85

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

1

5

10

15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly

35

40

45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100

105

110

<210> 86

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 86

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1

5

10

15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 87

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 87

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 88

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 88

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
 100 105 110
 Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser

130

<210> 89

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 89

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

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

65	70	75	80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His			
	85	90	95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly			
	100	105	

<210> 90

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 90

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 91

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His
 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 92

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400

> 92

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 93

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105
<210> 94
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
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 Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 95

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser 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 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 96

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 96

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 97

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 Asp Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

100 105

<210> 98

<211

> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 98

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

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 99

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 99

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

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

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 100

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

85 90 95

Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 101

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 101

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 102

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 102

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro

65 70 75 80

Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 103

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 103

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Thr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Arg
100 105

<210> 104

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 104

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 105

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 106

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 106

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Asp Thr Ile Thr Phe Tyr

20 25 30

Tyr Met His Phe Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Glu Ser Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

Ile Tyr Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val

	100	105	110
Thr Val Ser Ser			

115

<210> 107

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 107

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Thr Ser Met Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Thr Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210> 108

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 109
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 110

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 111

<211> 105

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 112

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 112

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175
Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
180 185 190
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205
Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
210 215 220
Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 113

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 113

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

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

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
115 120 125

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
130 135 140

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
145 150 155 160

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
165 170 175

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
180 185 190

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
195 200 205

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 114

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 114

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln
180 185 190
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val
225 230 235 240
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 115

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 115

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

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

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

 Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr
 195 200 205
 Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 116
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 116

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
145 150 155 160

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser

245

<210> 117

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 117

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

115 120 125
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

130 135 140
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

145 150 155 160
Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

165 170 175
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

180 185 190

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

195 200 205

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215

<210> 118

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 118

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

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

130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

145 150 155 160

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

210 215 220
Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Thr Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 119

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 119

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly
 115 120 125
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 130 135 140

 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 145 150 155 160
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 180 185 190
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 195 200 205

 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215
 <210> 120
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 120
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Ser Phe Tyr Ser Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190

Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205

Leu Lys Leu Asn Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Val Arg Asp Arg Leu Phe Ser Val Val Gly Met Val Tyr Asn Asn Trp
225 230 235 240

Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 121
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 121

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
115 120 125
Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Gly Tyr
130 135 140

Asp Leu His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160
Ile Tyr Asp Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
165 170 175
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ala Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
180 185 190
Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
195 200 205

Asn Ala Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 122

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 122

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Gly

20 25 30

Tyr Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ser Phe Tyr Ser Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Leu Phe Ser Val Val Gly Met Val Tyr Asn Asn

100 105 110

Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr

225 230 235 240

Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala

245

250

<210> 123

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 123

Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Gly Tyr

20

25

30

Asp Leu His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu

85

90

95

Asn Ala Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln

100

105

110

Pro Lys Ala Ala Pro Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu

115

120

125

Ser Pro Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser

130

135

140

Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro

145

150

155

160

Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val

165

170

175

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

180 185 190
Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr
195 200 205

Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 124

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 124

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

145 150 155 160
 Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
 180 185 190
 Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220

 Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser

 <210> 125
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 125
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

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

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
115 120 125
Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
130 135 140
Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
165 170 175
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
180 185 190
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln
195 200 205
Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

210 215 220
Arg
225
<210> 126
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125
Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys
145 150 155 160
Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly
165 170 175
Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190
Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
195 200 205
Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr
210 215 220
Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ala

<210> 127

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 127

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
115 120 125

Leu Ser Pro Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
145 150 155 160

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
165 170 175

Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
195 200 205

Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
210 215 220

Arg

225

<210> 128

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 128

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

165 170 175

Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ile Thr Leu Tyr Leu

195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 129

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 129

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

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

100 105 110
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly
 115 120 125
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 130 135 140

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 145 150 155 160
 Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

 165 170 175
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 180 185 190
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 195 200 205
 Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg
 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 130
 <211> 247
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 130

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

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

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

 Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly
 225 230 235 240

 Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
 245
 <210> 131
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 131
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn 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 Ala
 85 90 95
 Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg

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

 165 170 175
 Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 195 200 205
 Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 132
 <211> 245
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 132

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

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

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

 Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
 210 215 220
 Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240

 Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 133

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 133

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

115 120 125

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

130 135 140

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

145 150 155 160

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

180 185 190

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
195 200 205

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 134
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 134

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

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

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140
Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met
145 150 155 160
His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

165 170 175
Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 135

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 135

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro

115 120 125
Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

130 135 140
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile

145 150 155 160
Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly

165 170 175
Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala

180 185 190
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu

195 200 205
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 136

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 136

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140
Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn
145 150 155 160
Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile
165 170 175
Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys
180 185 190
Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
195 200 205
Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg
210 215 220
Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 137

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 137

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 195 200 205
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 138
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 138

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln
180 185 190

Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

245

<210> 139

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 139

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met

115 120 125
Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser

130 135 140
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro

145 150 155 160
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr

165 170 175
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

180 185 190

Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser

195 200 205

Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 140

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 140

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

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

210 215 220
Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 141

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 141

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
 130 135 140

 Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205

 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 142
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 142
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
 115 120 125

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu
 130 135 140

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val
 145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
 165 170 175

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg
 180 185 190

Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
 210 215 220

Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ala
 245

<210> 143
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 143

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr

130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu

145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu

180 185 190

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro

195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

210 215 220

<210> 144

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 144

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His

145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

165 170 175

Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys

180 185 190

Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr

210 215 220

Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 145

 $\langle 211 \rangle$ 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 145

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu
195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
210 215 220

<210> 146

<211

> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 146

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His

145 150 155 160
 Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175

 Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240

Thr Val Ser Ala

<210> 147

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 147

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

115 120 125

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

130 135 140

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

180 185 190

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

195 200 205

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

210 215 220

<210> 148

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 148

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

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

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

Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205
Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220
Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 149

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 149

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

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

 180 185 190
 Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser
 195 200 205
 Leu Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 210 215 220
 Gly
 225
 <210> 150
 <211> 245
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 150

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu

130 135 140

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

165 170 175

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg

180 185 190

Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met

195 200 205

Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala

210 215 220
 Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ala

245

<210> 151

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 151

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

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

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
 145 150 155 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
180 185 190

Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
210 215 220

Lys Arg

225

<210> 152

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 152

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

115 120 125
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile
165 170 175
Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp
210 215 220
Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 153

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 153

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn

130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro

195 200 205

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 154

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 154

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
130 135 140
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
145 150 155 160
Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr
180 185 190
Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
195 200 205
Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250
<210> 155
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 155

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr

130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu

145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu

180 185 190

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro

195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

210 215 220

<210> 156

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 156

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr

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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln

130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys

145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg

165 170 175

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly

180 185 190

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn

195 200 205
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
210 215 220

Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
225 230 235 240
Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255
Ala

<210> 157

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 157

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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

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

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg
225

<210> 158
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 158

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

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

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

195 200 205

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr

225 230 235 240

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

245 250 255

Ser

<210> 159

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 159

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

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

195 200 205
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 160

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 160

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln
 130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
 165 170 175

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
 180 185 190

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn

195				200				205							
Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln
210				215				220							
Ser	Asn	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr
225				230				235				240			
Asp	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
245				250				255							
Ala															

<210> 161

 $\langle 211 \rangle$ 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 161

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

115 120 125
 Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
 130 135 140
 Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
 180 185 190

 Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
 195 200 205
 Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220
 <210> 162
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 162
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140

 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160
 Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
 195 200 205

 Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 245 250 255
 Ser

<210> 163

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 163

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro
 195 200 205
 Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 164
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 164

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr
180 185 190

Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
195 200 205

Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

245

250

<210> 165

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 165

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr

145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys

195 200 205
Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

210 215 220
Glu Leu Lys Arg

225

<210> 166

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 166

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

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

210 215 220

Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 167

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 167

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

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

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

195 200 205
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220
Glu Ile Lys Arg

225

<210> 168

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 168

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly
130 135 140
Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val
145 150 155 160
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser
165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn
180 185 190
Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp
195 200 205
Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn
210 215 220
Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr
225 230 235 240
Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250 255

<210> 169

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 169

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

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

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

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
195 200 205
Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 170

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 170

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile

165 170 175

Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

195 200 205
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
 210 215 220
 Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr Tyr Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 <210> 171
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 171
 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

 Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr

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

 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln
 195 200 205
 His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 210 215 220
 <210> 172
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 172
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln
130 135 140

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
165 170 175

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
195 200 205

Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
225 230 235 240

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Leu Val Thr Val Ser Ala
260

<210> 173

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 173

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45
 Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

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

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

 180 185 190
 Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr
 210 215 220
 Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 225 230
 <210> 174
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 174

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr

225 230 235 240

Gln Asp His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr

245

250

255

Thr Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 175

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 175

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro

115 120 125

Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly

130 135 140

Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly

165 170 175
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
 180 185 190
 Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys
 195 200 205
 Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Gly
 225
 <210
 > 176
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 176
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

 Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln
130 135 140
Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160
Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
165 170 175
Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190
Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
195 200 205
Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
210 215 220
Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
225 230 235 240

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
245 250 255
Leu Val Thr Val Ser Ala
260

<210> 177

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 177

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

50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His

				85					90					95					
Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys				
				100					105					110					
Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Leu	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Val	Ile	Leu	Ser	Val				
				115					120					125					
Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Phe	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile				
				130					135					140					
Gly	Thr	Asn	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg				

145						150						155						160
Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg			
					165						170						175	
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Ser	Ile	Asn	Ser			
					180						185						190	
Val	Glu	Ser	Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn	Asn			
					195						200						205	
Trp	Pro	Thr	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg				

210	215	220
<210> 178		
<211> 262		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		

<400> 178

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35

40

45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50

55

60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65

70

75

80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145

150

155

160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165

170

175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr

180

185

190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr

195

200

205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210

215

220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr

225

230

235

240

Gln Asp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr

245

250

255

Thr Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 179

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 179

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
115 120 125

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
130 135 140

Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
180 185 190

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln

195 200 205
 His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 210 215 220
 <210> 180
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 180
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

 Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser

165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn
180 185 190
Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp
195 200 205
Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn
210 215 220

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr
225 230 235 240
Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250 255

<210> 181

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 181

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr
195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr
210 215 220

Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230

<210> 182

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 182

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile

Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala

210 215 220

Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr Tyr Tyr Tyr

225 230 235 240
Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 183

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 183

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

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

 195 200 205
 Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Gly
 225
 <210> 184
 <211> 243
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp

165 170 175

Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser

180 185 190

Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser

195 200 205

Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr

210 215 220
Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ala

<210> 185

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 185

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

130 135 140
Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
180 185 190
Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205
Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220
<210> 186
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 186
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala Met His

145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser Val Ile

165 170 175
Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly

210 215 220
Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

225 230 235 240
Val Ser Ser

<210> 187

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 187

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65					70					75					80				
Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn	Asn	Trp	Pro	Thr				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100					105					110									
Pro	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro				
115					120					125									
Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Gly	Ser				
130					135					140									
Ser	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu				
145					150					155					160				
Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser				
165					170					175									
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu				
180					185					190									
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Ser	Ser	Arg	Leu	Pro				
195					200					205									
His	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg							
210					215					220									
<210> 188																			
<211> 250																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																			
polypeptide																			
<400> 188																			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly				
1					5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe				
20					25					30									
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile				

35 40 45
 Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Phe Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
 130 135 140
 Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
 145 150 155 160

 Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
 165 170 175
 Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr
 180 185 190
 Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
 195 200 205
 Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr
 210 215 220

 Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245 250

<210> 189

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 189

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr

145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

210 215 220

Glu Leu Lys Arg

225

<210> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 190

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 191

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 191

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg

130 135 140
Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser

165 170 175
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

195 200 205
His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220
Glu Ile Lys Arg

225
<210> 192
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Phe Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln

130

135

140

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu

145

150

155

160

Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu

165

170

175

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr

180

185

190

Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln

195

200

205

Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr

210

215

220

Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp

225

230

235

240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

245

250

<210> 193

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 193

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
 115 120 125
 Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
 130 135 140
 Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu

 145 150 155 160
 Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
 180 185 190
 Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
 195 200 205
 Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

210 215 220
 <210> 194
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 194

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 195

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 195

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser

130 135 140

Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210>

196

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 196

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

Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

165								170								175															
Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Arg	Leu	Ser																
180								185								190															
Ile	Asn	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn	Ser																
195								200								205															
Leu	Gln	Ser	Asn	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Thr																
210								215								220															
Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr																
225								230								235								240							

Val Ser Ala

<210> 197

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 197

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

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

165 170 175
 Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Leu Lys Arg

225

<210> 198

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 198

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

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly
210 215 220
Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 199

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 199

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

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

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

 165 170 175
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 200

 <211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 200

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile

165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe

210 215 220
 Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 201

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 201

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His

130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

165

170

175

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

180

185

190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

195

200

205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210

215

220

Ile Arg Arg

225

<210> 202

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
145 150 155 160

Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro
180 185 190

Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
195 200 205

Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 203

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 203

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

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

 165 170 175
 Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 210 215 220
 Leu Lys Arg
 225
 <210> 204
 <211> 256

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 204
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
145 150 155 160

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
165 170 175

Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly
180 185 190

Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser
210 215 220

Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250 255

<210> 205

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 205

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile

115 120 125

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg

130 135 140

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr

165 170 175

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp

195 200 205

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
210 215 220

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

225 230

<210> 206

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 206

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

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

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr

225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 207

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 207

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp

145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly
165 170 175

Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe

210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg

225 230

<210> 208

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 208

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
 130 135 140
 Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
 145 150 155 160

 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
 165 170 175
 Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly
 180 185 190
 Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys
 195 200 205
 Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser
 210 215 220

 Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp
 225 230 235 240
 Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245 250 255

 <210> 209
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 209

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
 115 120 125
 Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
 130 135 140

 Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
 145 150 155 160
 Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
 165 170 175
 Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205

 Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 210 215 220
 Leu Lys Arg
 225
 <210> 210

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 210

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

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

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210

215

220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr

225

230

235

240

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245

250

255

<210> 211

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 211

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20

25

30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

115

120

125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His

130

135

140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160
Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
165 170 175
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
195 200 205
Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220
Ile Arg Arg
225
<210> 212
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 212
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
145 150 155 160
Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro
180 185 190
Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
195 200 205

Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 213

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 213

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

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

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile
115 120 125
Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
130 135 140
Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
145 150 155 160
Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
165 170 175
Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
195 200 205
Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
210 215 220
Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230
<210> 214
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 214
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
 115 120 125
 Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 130 135 140

 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
 145 150 155 160
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile
 165 170 175
 Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe
 210 215 220
 Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 215

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 215

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg

130 135 140
Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp

145 150 155 160
Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly

165 170 175
Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe

210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg

225 230

<210> 216

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 216

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile
 165 170 175
 Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
 210 215 220
 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 217

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 217

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser

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

 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 218
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 218
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

 145 150 155 160
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 165 170 175
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 180 185 190
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 195 200 205
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

 210 215 220
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245
 <210> 219
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 219
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
 115 120 125
 Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
 130 135 140

 Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
 180 185 190
 Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
 195 200 205

 Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220
 <210> 220
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 220

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140

Trp Ser Cys Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His

145 150 155 160

Trp Val Lys Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met

165 170 175

Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Pro Asn Phe Lys

180 185 190

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

195 200 205

Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Ser Val Tyr Val Ser Ser

245

<210> 221

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 221

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val

115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Val

130 135 140

Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gln

145 150 155 160

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

165 170 175
Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190
Thr Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205
Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu

210 215 220
Ile Lys Arg
225
<210> 222
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 222
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Trp Ser Cys Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Cys Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Tyr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
130 135 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
180 185 190

Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
195 200 205

Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 223

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 223

Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Val Thr

20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gln Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
 Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

 85 90 95
 Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
 115 120 125
 Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
 130 135 140
 Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn

 145 150 155 160
 Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
 165 170 175
 Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

 210 215 220
 Leu Lys Arg
 225
 <210> 224
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 224
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

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

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

 Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
 165 170 175
 Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 180 185 190
 Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220

 Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 225

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 225

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly

115 120 125

Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn

130 135 140

Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

145 150 155 160

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe

165 170 175

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu

180 185 190

Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser

195 200 205

Leu Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

210 215 220

Gly

225

<210> 226

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 226

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg

165 170 175

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg

210 215 220

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 227

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 227

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu

85 90 95

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220

Lys Arg

225

<210> 228

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 228

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
 195 200 205
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 225 230 235 240

 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 229

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 229

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30

 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95

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

 Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro
 195 200 205
 Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210>
 230
 <211> 251
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 230

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr

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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile

145 150 155 160

Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 231

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 231

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys
85 90 95

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

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210>

232

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 232

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

130 135 140
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 145 150 155 160
 Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

 Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp
 180 185 190
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 195 200 205
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp
 225 230 235 240

 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 233
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 233
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

 Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 234

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 234

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

145 150 155 160

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

165 170 175

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 235

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 235

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His

130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

195 200 205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220

Ile Arg Arg

225

<210> 236

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser

130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn

145 150 155 160

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe
180 185 190
Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
195 200 205
Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 237

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 237

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro

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

145 150 155 160
 Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
 180 185 190
 Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
 195 200 205
 Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

210 215 220
 <210> 238
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 238
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

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

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile

165 170 175

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg

180 185 190

Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

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

210 215 220

Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 239

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 239

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210>

240

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 240

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

 Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 241

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 241

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

195					200					205					
Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg			
210					215					220					
<210> 242															
<211> 249															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223															
> Description of Artificial Sequence: Synthetic															
polypeptide															
<400> 242															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
20					25					30					
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Ala	Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
100					105					110					
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Glu	Val
115					120					125					
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu
130				135				140							
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met
145				150				155				160			
Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Trp
165					170					175					

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg

180 185 190
Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 243

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 243

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro

195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 244

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

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

 Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp
 225 230 235 240
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
 245 250

<210> 245

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 245

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
130 135 140

Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
145 150 155 160

Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 246

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400

> 246

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

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

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

 Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 247

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 247

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

115 120 125

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

130 135 140

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

145 150 155 160

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

180 185 190

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 248
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400>
> 248

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

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
145 150 155 160
Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp

165 170 175
Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys
180 185 190

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 249

<211> 225

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 249

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly

115 120 125

Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn

130 135 140

Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

145 150 155 160

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe

165 170 175

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu

180 185 190

Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser

195 200 205

Leu Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

210 215 220

Gly

225

<210> 250

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 250

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

 Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

 <210> 251
 <211> 226
 <212> PRT

 <213>

 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 251

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser

130 135 140

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160

Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val

165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

195 200 205

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

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 252

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp

145 150 155 160

Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 253

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 253

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
 195 200 205
 Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 254

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu

115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

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

195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro
210 215 220
His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 255

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 255

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser

130 135 140

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val

145 150 155 160

Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

180 185 190

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val

195 200 205

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 256

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
 195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 257

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 257

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 258

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 258

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
180 185 190

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 259

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 259

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220
<210> 260
<211> 258
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 260
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 145 150 155 160
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
 165 170 175
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu
 180 185 190
 Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp
 195 200 205

Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser
 225 230 235 240
 Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255
 Ser Ser

<210> 261

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 261

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125

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

 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 262
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

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

195 200 205
Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly
225 230 235 240

Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 263

<211> 228

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 263

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 264

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 264

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

 Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser
 225 230 235 240
 Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255

Ser Ser

<210> 265

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 265

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 266
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 266
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

 Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 195 200 205
 Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly
 225 230 235 240
 Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255

Ser Ser

<210> 267

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 267

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser

130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 268
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 268
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 130 135 140
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 145 150 155 160

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
180 185 190

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 269
<211> 228

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 269

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 270

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50

55

60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp

145 150 155 160

Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu

195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 271

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 271

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 272

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 272

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
225 230 235 240
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 273

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 273

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125
Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
195 200 205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Arg Arg

225

<210> 274

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 274

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr
195 200 205
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe
225 230 235 240
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 275

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 275

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

35 40 45
 Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

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

 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220
 Ile Lys Arg
 225
 <210> 276
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser
145 150 155 160

Glu Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ser Ile Thr Gly Lys Asn Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly Lys Lys Val Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 277

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 277

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser

130 135 140

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Ser Val Pro

195 200 205
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 278

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Glu

20 25 30
Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Lys Asn Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly Lys Lys Val Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

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

115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile
165 170 175
Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg
180 185 190
Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr
210 215 220
Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 279

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 279

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 Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Met Ser Val Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 280
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 280
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

65				70				75				80			
Asn	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85				90				95			
Arg	Ile	Pro	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Trp
100								105				110			
Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
115								120				125			
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
130								135				140			
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
145				150				155				160			
Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
				165				170				175			
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr
180								185				190			
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala
195								200				205			
Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
210				215				220							
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Glu	Tyr	Asn	Ser	Gly	Trp	Tyr	Val
225				230				235				240			
Leu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				245				250				255			
<210> 281															
<211> 229															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 281															
Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Pro	Gly	Ala

```

1           5           10           15
Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp Ser

          20           25           30
Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr

          35           40           45
Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

          50           55           60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
65           70           75           80
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

          85           90           95
Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

          100          105          110
Thr Val Leu Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

          115          120          125

Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
          130          135          140
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
145          150          155          160
Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln

          165          170          175
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

          180          185          190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
          195          200          205
Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

          210          215          220
Val Glu Ile Lys Arg

225
<210> 282
<211> 255
<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 282

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

130 135 140
Ile Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His

145 150 155 160
Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

165 170 175
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

180 185 190
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

195 200 205
Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220
 Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp
 225 230 235 240
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 <210> 283
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 283
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly

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

Tyr Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly
 165 170 175
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly
 180 185 190
 Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Arg
 225
 <210> 284
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 284
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Ile Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125
 Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
 145 150 155 160
 Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr
 180 185 190

 Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys
 195 200 205
 Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala
 210 215 220
 Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245 250

 <210> 285

 <211

 > 229

 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 285

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

 Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

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

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

 Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 180 185 190
 Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
 210 215 220
 Leu Glu Leu Lys Arg
 225
 <210> 286
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 286
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Ile Leu Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Tyr Trp Ser
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175
Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
180 185 190
Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Asn Leu Ser
195 200 205
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Pro
210 215 220
Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 287

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 287

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly

115 120 125

Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp

130 135 140

Ser Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln

145 150 155 160

Tyr Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly

165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly

180 185 190

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

195 200 205

Cys Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

210 215 220

Leu Thr Val Leu Arg

225

<210

> 288

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 288

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Ile Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp

100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr
 180 185 190
 Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser
 195 200 205
 Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His
 225 230 235 240

 Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 289
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 289
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp Ser
 20 25 30

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

 Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

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

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His
 165 170 175
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 290

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 290

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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

 165 170 175
 Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 180 185 190
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 195 200 205
 Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr

 225 230 235 240
 Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 <210> 291
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 291
 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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly
 115 120 125
 Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp
 130 135 140
 Ser Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln

 145 150 155 160
 Tyr Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly
 165 170 175
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly
 180 185 190
 Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Arg
 225
 <210> 292
 <211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 292

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 293

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 293

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160
 Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220
 <210> 294
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 294
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
 115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr
145 150 155 160
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
180 185 190
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu
195 200 205
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
210 215 220
Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245
<210> 295
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 295
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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100					105					110									
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val				
115					120					125									
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn				
130					135					140									
Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu				
145					150					155					160				

Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
165					170					175					
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
180					185					190					
Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	Phe	Asp	His	Leu	Pro
195					200					205					
Leu	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg			
210			215					220							

 $\langle 210 \rangle$

296

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 296

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln
 115 120 125
 Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys
 130 135 140
 Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His
 145 150 155 160
 Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
 165 170 175
 Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys
 180 185 190
 Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 195 200 205
 Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
 210 215 220
 Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 297

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 297

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala

180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu

195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 298

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 298

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr

145 150 155 160

Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

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

180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys

195 200 205
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg
 210 215 220
 Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 299

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 299

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

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

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 130 135 140

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

 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
 195 200 205
 Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 300
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 300
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Glu Val Gln

115 120 125
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
 145 150 155 160
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile
 165 170 175
 Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp
 210 215 220
 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 301

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 301

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn

130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro

195 200 205

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 302

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 302

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr

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 Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr 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 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

130 135 140

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val

145 150 155 160

Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr

180 185 190

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys

195 200 205

Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 303

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 303

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

<210> 304

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 304

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile

165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe
 210 215 220

Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 305

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 305

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

85 90 95
 Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
 115 120 125
 Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
 130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

195 200 205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220

Ile Arg Arg

225

<210> 306

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Phe Ser Gly Trp Pro Asn 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 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
 130 135 140
 Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
 145 150 155 160

Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 180 185 190
 Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr
 195 200 205
 Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 307

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 307

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

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly 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 Ala

 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
 115 120 125
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala
 130 135 140
 Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

 145 150 155 160
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly
 165 170 175
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
 195 200 205
 His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

 210 215 220
 Ile Lys Arg
 225
 <210> 308
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 308

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Ile Leu Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Tyr Trp Ser
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175
Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
180 185 190
Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Asn Leu Ser
195 200 205
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Pro
210 215 220
Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 309

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 309

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly
115 120 125

Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp
130 135 140

Ser Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln
145 150 155 160

Tyr Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly
180 185 190

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

195

200

205

Cys Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

210

215

220

Leu Thr Val Leu Arg

225

<210> 310

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 310

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1

5

10

15

Ile Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65

70

75

80

Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Ile Pro Asn Tyr Tyr Asp Arg Ser Gly Tyr Tyr Pro Gly Tyr Trp

100

105

110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115

120

125

Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

130

135

140

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly

145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro

165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr

180 185 190

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr

195 200 205

Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp

210 215 220

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp

225 230 235 240

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 311

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 311

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Pro Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Asn Val Asp Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr

35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 100 105 110
 Thr Val Leu Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 115 120 125
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

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

 195 200 205
 Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 210 215 220
 Val Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 312
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 312
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile
165 170 175
Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220
Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 313

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 313

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

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

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

195	200	205	
Trp	Thr	Phe	Gly
Gln	Gly	Thr	Lys
Val	Glu	Ile	Lys
Arg			
210	215	220	

<210> 314

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 314

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

145 150 155 160

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

165 170 175

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

180 185 190

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

195 200 205

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

210 215 220

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 315

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 315

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro
 195 200 205

Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 316

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 316

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln

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

Trp Val Lys Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met
 165 170 175
 Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Pro Asn Phe Lys
 180 185 190
 Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Asn
 195 200 205
 Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220

Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Ser Val Tyr Val Ser Ser
 245

<210> 317

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 317

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val
115 120 125
Gly Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Val
130 135 140
Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gln
145 150 155 160
Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175
Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190
Thr Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205
Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220
Ile Lys Arg
225
<210> 318
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 318
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Trp Ser Cys Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Trp Leu His Trp Val Lys Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Pro
 50 55 60
 Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Asn Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Tyr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 180 185 190
 Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser
 195 200 205
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Met Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 319
 <211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 319

Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Val Thr

20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gln Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala

130 135 140

Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly

165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln

195 200 205

His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

210

215

220

Ile Lys Arg

225

<210> 320

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 320

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20

25

30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65

70

75

80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85

90

95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Glu Val Gln

115

120

125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130

135

140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

145

150

155

160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile
165 170 175
Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg
180 185 190
Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr
210 215 220

Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 321

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 321

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
 130 135 140
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu

 145 150 155 160
 Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 210 215 220
 <210> 322
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 322
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

130 135 140

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser

145 150 155 160

Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro

180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 323

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 323

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

				20				25				30			
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Phe	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	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	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Trp
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
100				105				110							
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
115				120				125							
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn
130				135				140							
Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
145				150				155				160			
Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
165				170				175							
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
180				185				190							
Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	Phe	Asp	His	Leu	Pro
195				200				205							
Leu	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg			
210				215				220							
<210>															
324															
<211> 251															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															

<400> 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gln Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Leu Pro Tyr Tyr Arg Met Ser Lys Val Met Asp Val Gln
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
180 185 190

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 325

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 325

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 Tyr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Leu Gly Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210>
 326
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 326
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Gln Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Glu Leu Pro Tyr Tyr Arg Met Ser Lys Val Met Asp Val
225 230 235 240

Gln Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 327

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 327

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Gly Ser Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210>

328

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 328

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 180 185 190
Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 195 200 205
Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
 210 215 220
Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ala

245

<210> 329

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 329

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly
 115 120 125
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 130 135 140
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 145 150 155 160
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 180 185 190
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 195 200 205
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215
 <210> 330
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 330

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser

130 135 140

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr

145 150 155 160

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

180 185 190

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser

245

<210> 331

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 331

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Pro Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

115 120 125

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

130 135 140

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

145 150 155 160

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

180 185 190

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

195 200 205

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215

<210> 332

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 332

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

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

195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
 210 215 220
 Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 333

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 333

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 115 120 125

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

 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
 195 200 205
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 334
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 334
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met
145 150 155 160

His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr
165 170 175

Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 335

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 335

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
 115 120 125
 Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

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

195 200 205
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 210 215 220

<210> 336

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 336

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys

130 135 140

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile

165 170 175

Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys

180 185 190

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg

210 215 220
 Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 337
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 337
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 115 120 125
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 130 135 140

 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 145 150 155 160

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
165 170 175

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
180 185 190

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
195 200 205

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 338
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 338

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro

130 135 140
 Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 145 150 155 160

 Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
 165 170 175
 Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln
 180 185 190
 Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr
 195 200 205
 Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
 210 215 220

 Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245

 <210> 339
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 339
 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

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

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met

115 120 125

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser

130 135 140

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro

145 150 155 160

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala

165 170 175

His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

180 185 190

Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser

195 200 205

Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 340

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 340

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125
Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu
180 185 190
Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu
210 215 220
Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ala

<210> 341

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 341

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
115 120 125

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
130 135 140

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
180 185 190

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
195 200 205

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 342

<211

> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 342

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His

145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile

165 170 175

Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys

180 185 190

Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr

210 215 220
Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 343

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 343

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala

180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe

195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 344

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 344

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln

115 120 125

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

Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg
 210 215 220
 Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 345

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 345

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

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

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

 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
 195 200 205
 Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 346
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 346
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His
145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175

Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys
180 185 190

Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
195 200 205

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
210 215 220

Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 347

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 347

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro

115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala

180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe

195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

210 215 220

<210> 348

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 348

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met

165 170 175

Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

180 185 190

Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp

210 215 220
Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 349

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 349

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly
115 120 125
Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn
130 135 140

Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 165 170 175
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu
 180 185 190
 Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 210 215 220

Gly

225

<210> 350

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 350

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

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

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 165 170 175
 Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 180 185 190
 Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu
 195 200 205
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
 210 215 220

Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 351

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 351

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn

20 25 30
 His Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
 130 135 140
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His
 195 200 205
 Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 352
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 352
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

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

 165 170 175
 Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser
 195 200 205
 Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser
 210 215 220
 Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser

 225 230 235 240
 <210> 353
 <211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 353

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

115 120 125

Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu

130 135 140

Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

195 200 205

Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu

210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 354

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 354

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn

					165					170					175				
Ser	Gly	Phe	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile				
					180					185					190				
Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu				
					195					200					205				
Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Asn	Phe	Gly				
					210					215					220				
Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
225					230					235					240				

<210> 355

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 355

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

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

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

 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220
 Ile Lys Arg
 225
 <210> 356
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 356
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60

 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

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

 Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Ser Ser
 245

 <210> 357
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223

 > Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 357
 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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn
 130 135 140
 Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
 165 170 175
 Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 195 200 205
 Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 358
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 358

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

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

115 120 125
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140
Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg

145 150 155 160
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr

165 170 175
Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe

180 185 190
Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr

210 215 220
Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225						230						235						240
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
					245													
<210> 359																		
<211> 226																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400> 359																		
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly			
1				5					10					15				
Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser			
			20					25					30					
Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln			
		35					40					45						
Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val			
	50					55					60							
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr			
65					70					75					80			
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Gln			
			85							90				95				
Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys			
			100						105				110					
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser			
		115					120					125						
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser			
	130					135					140							
Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys			
145					150					155					160			
Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val			
				165					170					175				

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg

225

<210> 360

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 360

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

130 135 140
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp
 180 185 190
 Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala
 195 200 205

 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp
 225 230 235 240
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 361
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400
 > 361
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

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

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

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 362

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 362

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly
 130 135 140
 Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala
 145 150 155 160
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala
 165 170 175
 Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly
 180 185 190
 Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile
 195 200 205
 Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 363
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 363

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys

130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp

165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly

210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 364

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 364

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

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

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

130	135	140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn		
145	150	155
Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp		
165	170	175
Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp		

180 185 190
Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala

195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220
Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp

225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 365

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 365

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
 130 135 140
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190

 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 366
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 366
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val			
					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	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly			
					130						135						140	

Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala
145					150					155					160
Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Leu	Ala
				165					170					175	
Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Gly
			180					185					190		
Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile
		195					200					205			

Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser
	210					215					220				
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Val	Arg	Asp	Ser	Pro	Phe	Phe	Asp
225						230					235				240
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Leu	Thr	Val	Ser	Ser				
						245					250				

<210> 367

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400

> 367

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125

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

 Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 195 200 205
 Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 368
 <211> 245
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 368

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr

165 170 175

Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe

180 185 190

Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr

210 215 220
Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 369

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 369

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

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

130 135 140
Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr
165 170 175

Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 370

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 370

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125
Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
180 185 190
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
210 215 220
Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 371

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 371

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys

130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp

165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly

210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 372

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 372

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys
 115 120 125
 Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr
 130 135 140

 Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser
 165 170 175
 Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile
 180 185 190
 Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu
 195 200 205

 Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr
 210 215 220
 Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ala

<210> 373

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 373

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
115 120 125

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
145 150 155 160

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
165 170 175

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220
Leu Lys Arg
225
<210> 374
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 374
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile

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

210 215 220
 Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 375

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 375

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
115 120 125
Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr
130 135 140
Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly
145 150 155 160
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205
Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220
Ile Lys Arg
225
<210> 376
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 376
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175
 Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro
 180 185 190
 Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
 195 200 205
 Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245

<210> 377

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 377

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile

115 120 125

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg

130 135 140

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr

165 170 175

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp

195 200 205

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe

210 215 220

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

225 230

<210> 378

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 378

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu

130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser

145 150 155 160

Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn

180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

225 230 235 240

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 379

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 379

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg

130 135 140

Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala

145 150 155 160
 Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
 165 170 175
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
 195 200 205
 Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe

210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 380

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 380

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
 145 150 155 160

Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175
 Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro
 180 185 190
 Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
 195 200 205
 Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 245

<210> 381

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 381

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

50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
 115 120 125
 Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
 130 135 140
 Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn

 145 150 155 160
 Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
 165 170 175
 Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

 210 215 220
 Leu Lys Arg
 225
 <210> 382
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 382
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
225 230 235 240

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 383

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 383

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr

130 135 140

Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

195 200 205

Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 384

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 384

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys

115 120 125

Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr

130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser
165 170 175
Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile
180 185 190
Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu
195 200 205
Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr
210 215 220

Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ala

<210> 385

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 385

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

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

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

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

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
 195 200 205
 Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
 210 215 220

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 225 230

<210> 386

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 386

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125
Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile
165 170 175
Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
180 185 190
Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
195 200 205
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys
210 215 220
Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 387

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 387

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

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

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

 165 170 175
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
 195 200 205
 Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 388

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 388

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln

115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr

130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile

165 170 175

Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser

195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Arg

210 215 220
Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 389

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 389

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala
130 135 140
Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
195 200 205

His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 390

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 390

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Gln Val Gln

115 120 125
 Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile
 165 170 175
 Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
 180 185 190
 Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys
 210 215 220
 Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 391

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 391

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr

130 135 140

Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

195 200 205

Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 392

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 392

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

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

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

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

 195 200 205
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr
 210 215 220
 Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 393

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 393

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

115 120 125

Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala

130 135 140

Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

195 200 205
Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 394

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 394

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
195 200 205

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 395

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 395

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
115 120 125

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

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205
Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 396

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Gln Val Gln

115 120 125

Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu

180 185 190

Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu

210 215 220

Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ala

<210> 397

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<

400> 397

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

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

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

 Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
 195 200 205
 Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220
 <210> 398
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 398

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp

210 215 220

Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 399

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 399

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

130 135 140
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro

195 200 205
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 400

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 400

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

85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
 130 135 140

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

145 150 155 160

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn

180 185 190

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser

195 200 205

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

245 250

<210> 401

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 401

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125
Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140
Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160
Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190
Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205
Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220
Glu Leu Lys Arg
225
<210> 402
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 402
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160
 Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 195 200 205

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 403

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 403

```

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

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

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

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys
           195          200          205
Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
           210          215          220
Glu Ile Lys Arg

```

225

<210> 404

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 404

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val

130 135 140
Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

145 150 155 160
Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

165 170 175
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn

180 185 190

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser

195 200 205
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 405

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 405

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

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

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

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205
Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220
<210> 406
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 406
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
195 200 205

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 407

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 407

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 408

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 408

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Gln Val Gln
115 120 125

Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu
180 185 190

Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu
210 215 220

Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ala

<210> 409

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 409

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg

130 135 140
Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr

145 150 155 160
Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

165 170 175
Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

210 215 220

Glu Leu Lys Arg

225

<210> 410

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 410

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn

145 150 155 160

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

165 170 175
 Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

 Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
 210 215 220
 Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 411

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 411

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys
195 200 205

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 412

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

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

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

 195 200 205
 Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 414
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 414

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Val Thr 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 Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp

210 215 220

Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 415

 $\langle 211 \rangle$ 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 415

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 416
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 416

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

145											150											155											160	
Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Tyr	Ile																			
					165										170										175									
Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg																			
					180										185										190									
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met																			
					195										200										205									
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp																			
					210										215										220									
Glu	Tyr	Asn	Ser	Gly	Trp	Tyr	Val	Leu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly																			
225										230										235										240				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser																												
					245																													
<210> 417																																		
<211> 221																																		
<212> PRT																																		
<213> Artificial Sequence																																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																																		
polypeptide																																		
<400> 417																																		
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	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Thr	Asn	Tyr																			
					20										25										30									
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile																			
					35										40										45									
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly																			
					50										55										60									
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro																			
65										70										75										80				
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Asn	Cys	Gln	Gln	Cys	Glu	Asn	Phe	Pro	Ile																			

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
 130 135 140
 Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu

145 150 155 160
 Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220
 <210> 418
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 418
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 130 135 140
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 145 150 155 160
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 165 170 175
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 419
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 419
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
 85 90 95

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

 Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
 195 200 205
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

 <210>

 420
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 420

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile

165 170 175

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg

180 185 190

Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

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

210 215 220

Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln

225					230					235					240
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
					245										
<210>	421														
<211>	225														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide														
<400>	421														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Asn	Tyr
				20				25					30		
Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Lys	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
				35			40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
	50					55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65				70						75				80	
Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys
				85					90				95		
Glu	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
				100				105					110		
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
		115					120					125			
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln
	130					135					140				
Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
145				150						155				160	
Pro	Lys	Val	Leu	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro

165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 195 200 205
 Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 422
 <211> 248
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 422
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala
145 150 155 160
Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190
Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245
<210> 423
<211> 225
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 423
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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Trp			
					85						90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala			
					100						105						110	
Pro	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu			
					115						120						125	
Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Asn			
					130						135						140	
Tyr	Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Lys	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro			
145						150						155						160
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro			

165						170						175					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile		
180						185						190					
Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser		
195						200						205					
Lys	Glu	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys		
210						215						220					

Arg

225

<210> 424

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 424

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
180 185 190

Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp
225 230 235 240

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 425

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 425

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

130 135 140

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser

165 170 175

Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

195 200 205

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 426

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 426

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly

130 135 140

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala

145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala

165 170 175
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly
180 185 190
Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr
195 200 205
Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser
210 215 220
Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val

225 230 235 240
Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 427

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 427

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125
Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
130 135 140
Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe
145 150 155 160
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
165 170 175
Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
195 200 205
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
210 215 220
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230
<210> 428
<211> 255
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 428
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala	Arg	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Val	Gly	Met	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	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
130				135				140							
Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
145				150				155				160			

Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
				165			170			175					
Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr
				180			185			190					
Ala	Ala	Asp	Phe	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys
				195			200			205					
Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
210							215			220					

Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp
225					230					235					240
Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				245				250						255	

<210> 429

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 429

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95
 Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 115 120 125
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln
 130 135 140

 Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 145 150 155 160
 Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 195 200 205

 Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 430
 <211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 430

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly

130 135 140

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala

145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly

180 185 190

Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr

195 200 205

Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser

210 215 220

Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val

225 230 235 240

Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 431

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 431

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn

130 135 140

Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

145 150 155 160
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro
 165 170 175
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205

Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220

Arg

225

<210> 432

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
 115 120 125
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
 145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile
 165 170 175
 Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg
 180 185 190
 Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr
 210 215 220

Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 433

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 433

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

50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

 85 90 95
 Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met
 115 120 125
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 130 135 140
 Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

 145 150 155 160
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser
 165 170 175
 Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 195 200 205
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln

 210 215 220
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 434
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 434
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala
145 150 155 160

Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190

Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 435

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 435

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 436

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 436

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile
165 170 175
Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe
210 215 220

Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 437

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 437

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

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

85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 115 120 125
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 130 135 140
 Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205
 Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

210 215 220
 Arg
 225
 <210> 438
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 438
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

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

 165 170 175
 Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205
 Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 439
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 439
 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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95

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

 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205
 Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220

 Arg
 225
 <210> 440
 <211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 440

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 441

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 441

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

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

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met
115 120 125
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
130 135 140
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr

145					150					155					160
Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser
				165					170					175	
Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
				180					185					190	
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
				195					200					205	
Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln
				210					215					220	

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 442

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 145 150 155 160
 Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln

165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn
 180 185 190
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser
 195 200 205
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp

225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 443

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 443

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe
 145 150 155 160
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175
 Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
 195 200 205
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
 210 215 220
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 444
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 444
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160

 Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
 195 200 205
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 445

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 445

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

115 120 125

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

130 135 140

Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

180 185 190

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser

195					200					205					
Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
210					215					220					
Arg															
225															
<210> 446															
<211> 252															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 446															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp	Tyr
20						25						30			
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Ala	Gly	Ile	Thr	Pro	Ala	Gly	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
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	Phe	Val	Phe	Phe	Leu	Pro	Tyr	Ala	Met	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	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
130				135						140					
Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr

145 150 155 160
 Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn
 180 185 190
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser
 195 200 205
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 210 215 220

 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 447
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 447
 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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn
 130 135 140

Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205

Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220

Arg

225

<210> 448

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 448

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile
165 170 175
Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe
210 215 220
Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 449

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 449

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

130 135 140

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

195 200 205

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 450

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile

145 150 155 160

His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

165 170 175

Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly

180 185 190

Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

195 200 205
 Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220

Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 451

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 451

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 452

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 452

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile
 165 170 175
 Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220

Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 453

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 453

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

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

 85 90 95
 Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 115 120 125
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 130 135 140
 Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205
 Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 454
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 454

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

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

 165 170 175
 Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 225 230 235 240
 Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 455

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 455

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn

130 135 140

Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

145 150 155 160

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro

165 170 175

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
195 200 205

Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg

225

<210> 456

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 456

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160
 Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
 195 200 205
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 457

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 457

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

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

85

90

95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met

115

120

125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

130

135

140

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr

145

150

155

160

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165

170

175

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180

185

190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

195

200

205

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

210

215

220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225

230

<210> 458

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20

25

30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 130 135 140
 Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly

165 170 175
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr
 180 185 190
 Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr
 195 200 205
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp
 210 215 220
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met

225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 459

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 459

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 460

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 460

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 461

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 461

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
115 120 125

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

130 135 140
 Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205

 Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220
 Arg
 225
 <210> 462
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 462
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

130

135

140

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly

145

150

155

160

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

165

170

175

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr

180

185

190

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr

195

200

205

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp

210

215

220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met

225

230

235

240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 463

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 463

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn
 130 135 140

Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
 195 200 205

Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220

Arg

225

<210> 464

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 464

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile

165 170 175

Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp

210 215 220

Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 465

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 465

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

130 135 140

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
195 200 205
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln
210 215 220
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230
<210> 466
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 466
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr
 145 150 155 160

 Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220

 Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

 <210> 467
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 467
 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 Val Ile Arg Arg Ser

 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe

145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 468

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 468

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr

165 170 175

Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val

210 215 220

Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 469

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 469

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

180 185 190

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr

195 200 205

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 470

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 470

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr

165 170 175

Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220
Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 471

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 471

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 472

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 472

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

 Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala
 180 185 190
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 473
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 473
 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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
 85 90 95

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

 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 210 215 220

 Val Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 474
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 474
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 475

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 475

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210

215

220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 476

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160

Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 477

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 477

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110
 Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 115 120 125
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser
 130 135 140

 Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 165 170 175
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr
 195 200 205

 Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 478
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 478
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160

 Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr
 180 185 190
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
 195 200 205
 Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220

 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 479
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 479
 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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
 130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
 195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 480

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr

165 170 175

Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val

210 215 220

Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 481

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 481

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

180 185 190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205
Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220
Val Glu Ile Lys Arg

225
<210> 482
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 483

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 483

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 484

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 484

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr
165 170 175
Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly
210 215 220
His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 485

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 485

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg

130 135 140

Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

145 150 155 160

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

180 185 190

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser

195 200 205

Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 486

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 486

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp

145 150 155 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

165 170 175

Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 487

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 487

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 488

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 488

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

 Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
 180 185 190
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp
 225 230 235 240

 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 489
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 489
 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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
 85 90 95

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

 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala
 165 170 175
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 210 215 220

 Val Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 490
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 490
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 491

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 491

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210

215

220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 492

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 492

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160

Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 493

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 493

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110
 Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 115 120 125
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg
 130 135 140

 Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 165 170 175
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser
 195 200 205

 Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 494
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 494
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 145 150 155 160

 Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr
 180 185 190
 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr
 195 200 205
 Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 210 215 220

 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 495
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 495
 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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160
Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 496

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 496

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr

165 170 175

Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly

210 215 220

His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 497

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 497

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

180 185 190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195 200 205
Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220
Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 498

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 498

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp
145 150 155 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
165 170 175

Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 499

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 499

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 500

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 500

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Asn Phe Gly Gly Tyr 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 130 135 140
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 145 150 155 160

 Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 165 170 175
 Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
 180 185 190
 Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220

 Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr
 225 230 235 240
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 501
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 501

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 502

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 502

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly

180 185 190
Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
195 200 205
Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala

210 215 220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr
225 230 235 240
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 503

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 503

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 504

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 504

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Asn Phe Gly Gly Tyr 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160
Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
180 185 190
Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr
225 230 235 240
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 505

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 505

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
 85 90 95
 Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 115 120 125

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

 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val
 195 200 205
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 506
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 506

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 130 135 140

 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 145 150 155 160
 Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala
 165 170 175
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly
 180 185 190
 Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 195 200 205

 Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr
 225 230 235 240
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 507

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 507

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
 195 200 205
 Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 508
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 508
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30
 Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
 115 120 125
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
 130 135 140

 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp

145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn
 165 170 175
Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe
 180 185 190
Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
 195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro
 210 215 220
His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 509

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 509

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
 85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
145 150 155 160
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His
165 170 175
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
180 185 190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205
Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220
Val Glu Ile Lys Arg
225
<210> 510
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 510
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

	50						55						60						
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr				
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	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val				
100					105					110									
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly				
115					120					125									
Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly				
130					135					140									
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp				
145					150					155					160				
Asn	Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp				
					165					170					175				
Val	Gly	Tyr	Ile	Ser	Pro	Asn	Ser	Gly	Phe	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser				
180					185					190									
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala				
195					200					205									
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr				
210					215					220									
Cys	Ala	Arg	Asp	Asn	Phe	Gly	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
					245														
<210>	511																		
<211>	229																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400>	511																		

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg

225

<210> 512

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 512

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp
165 170 175

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg
180 185 190

Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

195					200					205									
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys				
210					215					220									
Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly				
225					230					235					240				
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
245																			
<210> 513																			
<211> 221																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 513																			
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly				
1				5				10				15							
Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	His	Ile	Asn	Asn	Trp				
20					25					30									
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile				
35				40				45											
Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
50				55				60											
Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr				
65				70				75				80							
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Trp	Ser	Ile	Pro	Leu				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100					105					110									
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val				
115				120				125											
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn				

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

195 200 205
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 514

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 514

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser

145 150 155 160

Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
180 185 190

Phe Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 515

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 515

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn
 130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
 195 200 205

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220

<210> 516

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 516

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20				25				30							
Val	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Leu	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50				55				60							
Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
100				105				110							
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
115				120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
130				135				140							
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr
145				150				155				160			
Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
165				170				175							
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr
180				185				190							
Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser
195				200				205							
Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
210				215				220							
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His
225				230				235				240			
Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
245				250				255							
<210> 517															
<211> 228															

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 517

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

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

210

215

220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 518

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 518

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20

25

30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50

55

60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly

130

135

140

Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala

145

150

155

160

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys

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

210 215 220
Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg
225 230 235 240
Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 519

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 519

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
115 120 125

Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg

225

<210> 520

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 520

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
				100				105				110			
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
				115				120				125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
130				135				140							

Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr
145					150					155					160
Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
				165					170						175
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr
				180				185					190		
Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser
			195				200					205			

Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
210						215					220				
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His
225						230					235				240
Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
					245				250					255	

<210> 521

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 521

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

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

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

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 522
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 522

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly

130 135 140

Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala

145 150 155 160

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp

180 185 190

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

195 200 205

Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser

210 215 220

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg

225 230 235 240
Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 523

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 523

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu
 115 120 125

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

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 524
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 524

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
 145 150 155 160
 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg
 180 185 190
 Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 525

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 525

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

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

195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 526

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 526

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly
 130 135 140

 Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
 145 150 155 160
 Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
 180 185 190
 Phe Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
 195 200 205

 Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 527
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 527

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
115 120 125
Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

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

195 200 205
Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220
Glu Leu Lys Arg
225

<210> 528

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 528

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly

165 170 175

Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195					200					205						
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	
210					215					220						
Phe	Val	Phe	Phe	Leu	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
225					230					235					240	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
245																
<210> 529																
<211> 221																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 529																
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly	
1				5				10				15				
Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	His	Ile	Asn	Asn	Trp	
20					25					30						
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
35				40				45								
Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50				55				60								
Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	
65				70				75				80				
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Trp	Ser	Ile	Pro	Leu	
85					90					95						
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
100					105					110						
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	
115				120				125								
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	

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

195 200 205
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 530

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 530

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140
Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile
145 150 155 160
Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu
165 170 175
Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Val
180 185 190
Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220
Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Thr Leu Thr Val Ser Ser
245
<210> 531
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 531
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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn
 130 135 140

 Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
 195 200 205

 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220
 <210> 532
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 532
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met

225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 533

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 533

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 534
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 534
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
 130 135 140
 Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 145 150 155 160
 Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln

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

210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 535

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 535

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
115 120 125
Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
130 135 140
Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160
Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr
180 185 190
Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205
Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220
Glu Leu Lys Arg
225
<210> 536
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 536
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

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

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 538
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 538

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu

130 135 140

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe

225					230					235					240	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser				
				245					250							
<210> 539																
<211> 221																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 539																
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	Asp	Val	Ser	Thr	Ala	
				20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			35				40				45					
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	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	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
				100					105					110		
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	
			115				120				125					
Gly	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	His	Ile	Asn	Asn	
		130				135				140						
Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	
145					150					155					160	
Ile	Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	
				165					170					175		

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 540
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 540

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile
 145 150 155 160
 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly
 165 170 175
 Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 541

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 541

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

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

195 200 205
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 542

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 542

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu
165 170 175

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Val
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 543

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 543

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115 120 125

Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

210 215 220

Glu Leu Lys Arg

225

<210> 544

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 544

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala

165 170 175

Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195					200					205									
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg				
210					215					220									
Trp	Gly	His	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
245																			
<210> 545																			
<211> 221																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 545																			
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly				
1				5				10				15							
Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	His	Ile	Asn	Asn	Trp				
20					25					30									
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile				
35				40				45											
Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
50				55				60											
Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr				
65				70				75				80							
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Trp	Ser	Ile	Pro	Leu				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100				105				110											
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val				
115				120				125											
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Val	Ile	Arg	Arg				

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

195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 546

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 546

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
145 150 155 160
Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
180 185 190
Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205
Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245
<210> 547
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 547
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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn
 130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
 195 200 205

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 210 215 220

<210> 548

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 548

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20				25				30							
Val	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Leu	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50				55				60							
Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
100				105				110							
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
115				120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
130				135				140							
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
145				150				155				160			
Thr	Ile	Asn	Ala	Ser	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
165				170				175							
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Asn
180				185				190							
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser
195				200				205							
Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
210				215				220							
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	His	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Ala
225				230				235				240			
Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
245				250											
<210> 549															
<211> 228															

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 549

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 550

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu

130 135 140

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly

145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly

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

210 215 220
Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr
225 230 235 240
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 551

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 551

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
115 120 125

Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg

225

<210> 552

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 552

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
 195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 554
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 554

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
130 135 140

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr
180 185 190

Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys
195 200 205

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr

225						230						235						240
Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser					
					245						250							
<210> 555																		
<211> 221																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400> 555																		
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	Val	Ile	Arg	Arg	Ser			
				20				25				30						
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
35								40				45						
Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	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	Ser	Asn	Thr	Ser	Pro	Leu			
				85				90				95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala			
100								105				110						
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Val	Ser	Leu			
115								120				125						
Gly	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	His	Ile	Asn	Asn			
130				135				140										
Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu			
145				150				155				160						
Ile	Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser			
				165				170				175						

Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 556

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 556

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile
 145 150 155 160
 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala
 165 170 175
 Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 557

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 557

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

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

195 200 205
 Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 558

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
145 150 155 160

Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
180 185 190

Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 559

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 559

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
115 120 125
Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

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

195 200 205
Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220
Glu Leu Lys Arg
225

<210> 560

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 560

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp

165 170 175

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg

180 185 190

Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

	195							200						205					
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys				
	210						215					220							
Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly				
225					230					235					240				
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
				245															
<210>	561																		
<211>	224																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400>	561																		
Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly	Glu				
1				5					10					15					
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser				
			20					25					30						
Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr	Gly				
		35				40					45								
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe				
	50					55					60								
Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala				
65				70					75					80					
Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn				
				85					90					95					
His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro				
		100						105					110						
Lys	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser				
		115					120					125							
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp				

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

195 200 205
 Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 562

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 562

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly
145 150 155 160
Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp
165 170 175
Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245
<210> 563
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 563
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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly
 115 120 125
 Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 130 135 140

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 165 170 175
 Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
 180 185 190
 Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 195 200 205

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 210 215 220

<210> 564

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 564

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr

180 185 190

Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser

195 200 205

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His

225 230 235 240

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 565

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 565

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
115 120 125

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
130 135 140

Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser
165 170 175

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
210 215 220

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 566
<211> 256
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 566

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly
130 135 140
Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala
145 150 155 160
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser

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

210 215 220
 Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly
 225 230 235 240
 Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 567

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 567

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser
115 120 125

Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser

130 135 140

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu

145 150 155 160

Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg

165 170 175

Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys

180 185 190

Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr

195 200 205

Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

210 215 220

Lys Leu Thr Val Leu Gly

225 230

<210> 568

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 568

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

						70							75							80
Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys					
						85							90							95
Ala	Arg	Asn	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Gly	Cys	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln					
						100							105							110
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val					
						115							120							125
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu					
						130							135							140

Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr
145					150					155					160
Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
				165					170						175
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr
				180				185					190		
Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser
			195				200					205			

Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
210						215					220				
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His
225						230					235				240
Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
					245				250					255	

<210> 569

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 569

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

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

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

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser
 195 200 205
 Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 570

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser

165 170 175

Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly

180 185 190

Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val

195 200 205

Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser

210 215 220

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly

225 230 235 240
 Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 571

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 571

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly
 115 120 125

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

Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
180 185 190

Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
195 200 205

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 572

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 572

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
 145 150 155 160
 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg
 180 185 190
 Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 573

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 573

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

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

85 90 95
 His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
 115 120 125
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

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

195 200 205
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 210 215 220
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 574

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 574

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly
145 150 155 160

Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 575

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 575

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser
115 120 125
Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser

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

195 200 205
Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220
Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 576

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 576

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly

165 170 175

Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195					200					205						
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	
210					215					220						
Phe	Val	Phe	Phe	Leu	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
225					230					235					240	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
245																
<210> 577																
<211> 224																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 577																
Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly	Glu	
1				5				10				15				
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser	
20					25					30						
Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr	Gly	
35				40				45								
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	
50			55				60									
Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	
65				70				75				80				
Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	
85					90					95						
His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	
100					105					110						
Lys	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	
115				120				125								
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	

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

195 200 205
Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 578

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 578

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val
 130 135 140
 Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met
 145 150 155 160
 Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn
 165 170 175
 Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 195 200 205
 Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220
 Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245

<210> 579

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 579

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly
			115				120					125			
Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr
	130					135					140				

Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr
145					150					155					160
Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg
				165					170					175	
Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly
			180					185					190		
Ala	Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser
			195				200					205			

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

210 215 220

<210> 580

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 580

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr
 180 185 190
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
 195 200 205
 Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 581
 <211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 581

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
115 120 125

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
130 135 140

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
165 170 175

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
 210 215 220
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 582
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 582
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
 130 135 140
 Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 145 150 155 160
 Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys

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

210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 583

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 583

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser
115 120 125
Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
130 135 140
Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu
145 150 155 160
Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg
165 170 175
Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys
180 185 190
Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr
195 200 205
Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220
Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230
<210> 584
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 584
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65					70					75					80				
Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Asn	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Gly	Cys	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln				
				100					105					110					
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val				
				115					120					125					
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu				
				130					135					140					

Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
145					150					155					160
Thr	Ile	Ser	Asp	Tyr	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
				165					170					175	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Gly	Ile	Thr	Pro	Ala	Gly	Gly	Tyr	Thr	Tyr
				180					185				190		
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser
		195					200					205			

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 585

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 585

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

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

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

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 195 200 205
 Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 586

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 586

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys

165 170 175

Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn

180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe

225					230					235					240	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser				
				245					250							
<210> 587																
<211> 223																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 587																
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	Asp	Val	Ser	Thr	Ala	
				20					25				30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			35					40				45				
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	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	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro	
				85					90				95			
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
			100					105				110				
Pro	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly	
			115					120				125				
Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	
		130					135				140					
Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr	
145					150					155				160		
Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	
				165					170				175			

Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
180 185 190

Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
195 200 205

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 588

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 588

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile
 145 150 155 160
 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly
 165 170 175
 Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 589

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 589

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

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

85 90 95
 His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
 115 120 125
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

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

195 200 205
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
 210 215 220
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 590

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 590

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn
165 170 175

Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 591

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 591

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser

115 120 125

Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser

130 135 140

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu

145 150 155 160

Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg

165 170 175

Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys

180 185 190

Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr

195 200 205

Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

210 215 220

Lys Leu Thr Val Leu Gly

225 230

<210> 592

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 592

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala

165 170 175

Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

195					200					205									
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg				
210					215					220									
Trp	Gly	His	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
245																			
<210> 593																			
<211> 224																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 593																			
Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly	Glu				
1				5				10				15							
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser				
20					25					30									
Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr	Gly				
35				40				45											
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe				
50				55				60											
Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala				
65				70				75				80							
Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn				
85					90					95									
His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro				
100					105					110									
Lys	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser				
115				120				125											
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Val				

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

195 200 205
 Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 594

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 594

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
145 150 155 160
Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205
Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245
<210> 595
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 595
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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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	Ser	Asn	Thr	Ser	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Gly
			115				120					125			
Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr
	130					135					140				

Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu	Phe	Thr
145					150					155					160
Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg
				165					170					175	
Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly
			180					185					190		
Ala	Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser
		195					200					205			

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

210 215 220

<210> 596

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 596

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala

225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 597

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 597

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
115 120 125

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
130 135 140

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn
165 170 175

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly
 210 215 220
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 598
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 598
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
 130 135 140
 Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly

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

210 215 220
Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys
225 230 235 240
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 599

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 599

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser
115 120 125
Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
130 135 140
Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu
145 150 155 160
Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg
165 170 175
Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys
180 185 190
Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr
195 200 205
Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220
Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230
<210> 600
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 600
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

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

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 195 200 205
 Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 602

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 602

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly

165 170 175

Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr

180 185 190

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys

225 230 235 240
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 603
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 603
 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 Val Ile Arg Arg Ser
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly
 115 120 125

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

Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
180 185 190

Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
195 200 205

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 604

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 604

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile
 145 150 155 160
 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala
 165 170 175
 Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 605

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 605

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu

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

85 90 95
 His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr
 115 120 125
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

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

195 200 205
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly
 210 215 220
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 606

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 606

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Asn Ile Asp Pro Tyr Phe Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 607

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 607

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser
115 120 125
Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser

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

195 200 205
Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220
Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 608

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 608

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

145 150 155 160

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp

180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr

195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 609

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 609

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

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

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

195 200 205
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe
210 215 220
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 610

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 610

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu
 130 135 140

Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
 180 185 190
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys
 195 200 205

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
 225 230 235 240
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 611

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 611

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg

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

 195 200 205
 Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 612
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 612

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
145 150 155 160

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 613

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 613

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30
Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

115 120 125
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala

130 135 140
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

195 200 205
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220
Ile Lys Arg

225

<210> 614

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 614

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu
130 135 140

Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
 180 185 190
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys
 195 200 205

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
 225 230 235 240
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 615

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 615

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr

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

195 200 205
 Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220

Ile Lys Arg

225

<210> 616

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 616

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
165 170 175

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
210 215 220

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 617

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 617

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

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

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

195 200 205
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe
210 215 220
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 618

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 618

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp

145 150 155 160

Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu

165 170 175

Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

180 185 190

Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp

210 215 220

Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 619

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 619

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	Asp	Val	Asn	Thr	Ala					
					20						25						30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile					
					35						40						45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly					
					50						55						60			
Ser	Arg	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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
					100					105					110				
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Glu	Met	Thr	Gln	Ser	Pro				
					115					120					125				
Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg				

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

195 200 205
 Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 620

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 620

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
 130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
 165 170 175
 Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
 210 215 220
 Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser

<210> 621

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 621

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln

35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

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

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

 195 200 205
 Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220
 Ile Lys Arg
 225
 <210> 622
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 622

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
 115 120 125
 Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu
 130 135 140

 Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp
 145 150 155 160
 Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu
 165 170 175
 Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
 180 185 190
 Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu
 195 200 205

 Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
 210 215 220
 Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser

<210> 623

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 623

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 Asp Val Asn Thr Ala

 20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

 115 120 125
Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr

 130 135 140
Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly

145 150 155 160
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly

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

 180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

195 200 205
Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

210 215 220
Ile Lys Arg

225

<210> 624

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 624

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
 145 150 155 160
 Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
 195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 625

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400

> 625

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 626

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 626

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp

225 230 235 240

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 627

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 627

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys

195 200 205

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 628

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 628

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn

145 150 155 160
Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 629

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 629

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 630

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 630

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 130 135 140

 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160
 Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
 180 185 190
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
 195 200 205

 Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp
 225 230 235 240
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 631
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400
 > 631
 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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 632

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 632

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe 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 Glu Val Gln
 115 120 125
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
 145 150 155 160
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
 165 170 175
 Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
 210 215 220
 Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 633

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 633

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

 115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

 130 135 140
Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

 165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr

 180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 634

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 634

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr

165 170 175
 Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 635

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 635

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys
195 200 205

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 636

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 636

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65						70						75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Asp	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Ala	Arg	Asp	Arg	Gly	Asp	Phe	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	Glu	Val	Gln				
					115					120					125				
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg				
					130					135					140				
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His				
145					150					155					160				
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile				
					165					170					175				
Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg				
					180					185					190				
Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met				
					195					200					205				
Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Trp				
210					215					220									
Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu				
225					230					235					240				
Val	Thr	Val	Ser	Ser															
					245														
<210> 637																			
<211> 221																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 637																			
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gln				

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

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

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

 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 638
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 638

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr

165 170 175

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 639

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 639

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
 195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 640

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 640

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
 115 120 125

Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140

Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His

145											150											155											160	
Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile																			
					165										170										175									
Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Arg	Leu																			
					180										185										190									
Ser	Ile	Asn	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn																			
					195										200										205									
Ser	Leu	Gln	Ser	Asn	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu																			
					210										215										220									
Thr	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val																			
225										230										235										240				
Thr	Val	Ser	Ala																															
<210> 641																																		
<211> 226																																		
<212> PRT																																		
<213> Artificial Sequence																																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																																		
polypeptide																																		
<400> 641																																		
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	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Ser	Tyr																			
					20										25										30									
Asn	Val	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu																			
					35										40										45									
Ile	Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Gln	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	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Cys	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser																			

85 90 95
 Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
 115 120 125
 Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly

145 150 155 160
 Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
 180 185 190
 Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

210 215 220
 Lys Arg

225

<210> 642

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 642

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35

40

45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
165 170 175
Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly
210 215 220
Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 643

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 643

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly

115 120 125

Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser

130 135 140

Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys

145 150 155 160

Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg

165 170 175

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

180 185 190

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly

195 200 205

Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

210 215 220

Gly

225

<210> 644

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 644

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

145 150 155 160

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn

180 185 190

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser

195 200 205
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 645

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 645

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125
Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
165 170 175

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
210 215 220

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230

<210> 646

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 646

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 647

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 647

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
115 120 125

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
130 135 140

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg
165 170 175

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
180 185 190

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
195 200 205

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly
210 215 220

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 648

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 648

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
180 185 190

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

245

250

<210> 649

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 649

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20

25

30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35

40

45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85

90

95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100

105

110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile

115

120

125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser

130

135

140

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly

145

150

155

160

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

165

170

175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser

180 185 190
 Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 210 215 220

Lys Arg

225

<210> 650

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 650

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 651

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 651

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly
115 120 125
Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser
130 135 140

Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
145 150 155 160
Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
165 170 175
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
180 185 190
Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly
195 200 205

Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
210 215 220

Gly

225

<210> 652

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 652

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

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

 Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175
 Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu
 210 215 220

 Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ala

<210> 653

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 653

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Leu

115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val

130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp

145 150 155 160

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala

165 170 175

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile

195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly

210 215 220

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

225 230

<210> 654

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 654

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

165 170 175

Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly
 210 215 220

Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 655

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 655

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
 115 120 125

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

130 135 140
 Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln

 145 150 155 160
 His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg

 165 170 175
 Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

 180 185 190
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

 195 200 205
 Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly

 210 215 220
 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

 225 230
 <210> 656
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 656
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

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

115

120

125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130

135

140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145

150

155

160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165

170

175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180

185

190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195

200

205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210

215

220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225

230

235

240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 657

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 657

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30
 Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95
 Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 658
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 658

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met

145 150 155 160

Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg

210 215 220

Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225						230						235						240
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
					245													
<210> 659																		
<211> 225																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400> 659																		
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	Asp	Val	Asn	Thr	Ala			
				20					25					30				
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
			35				40				45							
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
		50				55				60								
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
		65				70				75								
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro			
				85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala			
				100					105					110				
Pro	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly			
			115				120				125							
Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Ser			
		130				135				140								
Tyr	Asn	Val	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys			
		145				150				155								
Leu	Ile	Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg			
				165					170					175				

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 180 185 190
 Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly
 195 200 205
 Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 210 215 220

Gly

225

<210> 660

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 660

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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
 Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

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

 Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
 195 200 205
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
 225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 661

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 661

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
 20 25 30

 Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
165 170 175

Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 662

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 662

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp

225 230 235 240

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

245 250

<210> 663

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 663

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

115 120 125

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

130 135 140

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln

145 150 155 160

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg

165 170 175

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

180 185 190

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

195 200 205

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly

210 215 220
 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 225 230
 <210> 664
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 664
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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
 Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
 145 150 155 160
 Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 665

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 665

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140

 Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205

 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 666
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 666
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160

 Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu
 180 185 190
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 195 200 205
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220

 Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 667
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 667
 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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly
115 120 125
Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser
130 135 140

Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
145 150 155 160
Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
165 170 175
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
180 185 190
Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly
195 200 205

Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
210 215 220

Gly

225

<210> 668

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 668

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ala 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 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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 669

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 669

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 Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln 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 Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln

115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp

145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala

165 170 175
 Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser
 180 185 190
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 195 200 205
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly

210 215 220
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 670

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 670

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
 115 120 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met
145 150 155 160

Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
210 215 220

Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 671

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 671

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100					105					110									
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala				
115					120					125									
Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly				
130					135					140									
Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Ser	Tyr	Asn	Val	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln				
145					150					155					160				
His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Gln	Arg				
165					170					175									
Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr				
180					185					190									
Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr				
195					200					205									
Tyr	Cys	Cys	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser	Ser	Ile	Phe	Val	Ile	Phe	Gly	Gly				
210					215					220									
Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly												
225					230														
<210> 672																			
<211> 245																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 672																			
Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Ser	Gln				
1					5					10					15				
Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Thr	Tyr				

[illegible]

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 673

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro

195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 674

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser

130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr

145 150 155 160

Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe
180 185 190
Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
195 200 205
Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 675

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 675

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu

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

Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210>

676

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 676

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

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp
180 185 190

Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 677

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 677

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

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

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

 Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220

 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 678
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 678

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly
130 135 140
Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val
145 150 155 160
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser
165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp
180 185 190
Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp
195 200 205
Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn
210 215 220
Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 679

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 679

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35

40

45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115

120

125

Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130

135

140

Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145

150

155

160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala

165

170

175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr

180 185 190
 Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 680
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 680
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30

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

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp
180 185 190

Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 681

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 681

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160
Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 682

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 682

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly
 130 135 140
 Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val
 145 150 155 160

 Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser
 165 170 175
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp
 180 185 190
 Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp
 195 200 205
 Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn
 210 215 220

 Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 683
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 683

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
130 135 140

Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 684

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 684

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr

165 170 175

Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe

180 185 190

Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr

210 215 220

Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 685

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 685

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 686
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 686
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser
 130 135 140
 Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr
 145 150 155 160

Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe
 180 185 190
 Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
 195 200 205
 Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 687

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 687

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser
 115 120 125
 Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 130 135 140
 Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

 145 150 155 160
 Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr
 180 185 190
 Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 688
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 688
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

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

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala
165 170 175

Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 689

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 689

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro

195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210

215

220

<210>

690

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 690

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20

25

30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115

120

125

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu

130

135

140

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile

145

150

155

160

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

165

170

175

Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg
180 185 190
Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
195 200 205
Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
210 215 220
Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 691

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 691

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu

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

 Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 692
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 692
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
 50 55 60

 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 693

<211> 228

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 693

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 694
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 694

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe

145 150 155 160

Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr

180 185 190

Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 695

<211> 228

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 695

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115 120 125

Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr

180 185 190
 Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 696
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 696
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp
 145 150 155 160
 Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 697

<211> 221

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 697

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
 130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 698

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 698

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
 145 150 155 160
 Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr
 180 185 190

 Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 195 200 205
 Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly
 210 215 220
 Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 699

<211> 221

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 699

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
130 135 140

Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 700

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 700

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala

165 170 175

Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe

210 215 220
 Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 701

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 701

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

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

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 702

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 702

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125
Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu

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

195 200 205
Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
210 215 220
Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 703

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 703

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115 120 125

Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr

180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 704

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 704

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr
165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser
210 215 220

Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 705

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 705

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg

130 135 140
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160
Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro

195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 706

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 706

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln

115 120 125

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser

130 135 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly

145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly

165 170 175

Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser

180 185 190
Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
195 200 205
Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220
Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser

<210> 707

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 707

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
130 135 140

Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
180 185 190

Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 708

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 708

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 709

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 709

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

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 710
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 710

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
 130 135 140
 Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
 145 150 155 160

 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
 165 170 175
 Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp
 180 185 190
 Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser
 195 200 205
 Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr
 210 215 220

 Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

245

250

<210> 711

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 711

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 Val Ile Arg Arg Ser

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115 120 125

Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145

150

155

160

Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr

180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 712
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 712

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala

145											150											155											160
Ser	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp																		
					165					170										175													
Val	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser																		
					180					185										190													
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala																		
					195					200										205													
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr																		
					210					215										220													
Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	His	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp																		
225					230					235										240													
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser																								
					245					250																							
<210> 713																																	
<211> 221																																	
<212> PRT																																	
<213> Artificial Sequence																																	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																																	
polypeptide																																	
<400> 713																																	
Ala	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Ser	Phe	Ser	Val	Ser	Leu	Gly																		
1				5				10								15																	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Glu	Asp	Ile	Tyr	Asn	Arg																		
					20					25										30													
Phe	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Asn	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile																		
					35					40										45													
Ser	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly																		
					50					55										60													
Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr																		
65					70					75										80													
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Trp	Ser	Thr	Pro	Trp																		

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg
 130 135 140
 Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160
 Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
 195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220
 <210> 714
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 714
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
 130 135 140
 Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
 145 150 155 160
 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly

 165 170 175
 Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp
 180 185 190
 Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser
 195 200 205
 Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr
 210 215 220
 Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp

 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 715
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 715
 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 Val Ile Arg Arg Ser
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95

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

Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210>

716

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 716

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr

165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser

210 215 220

Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 717

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 717

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser

165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 718

 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 718
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
 115 120 125

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
 130 135 140
 Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly
 145 150 155 160
 Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
 165 170 175

Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser
 180 185 190
 Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
 195 200 205
 Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 719

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 719

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 Val Ile Arg Arg Ser
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

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

 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr
 180 185 190
 Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 720

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 720

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr
165 170 175

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp
210 215 220

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 721

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 721

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 722

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 722

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu

130 135 140

Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val

165 170 175

Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg

180 185 190

Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
 210 215 220
 Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 723

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 723

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

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
 115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn

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

 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 724
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 724
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
145 150 155 160

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 725

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 725

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

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

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

 195 200 205
 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 726
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 726
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 130 135 140

 Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
 145 150 155 160
 Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr
 180 185 190
 Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 195 200 205

 Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly
 210 215 220
 Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 727

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 727

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser

115 120 125
Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140
Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala

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

180 185 190

Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205
Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

210 215 220
Glu Ile Lys Arg

225

<210> 728

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 728

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
 145 150 155 160
 Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
 195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 729

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 729

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

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

 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 730
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 730
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu
 130 135 140
 Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe

 145 150 155 160
 Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr
 180 185 190
 Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
 195 200 205
 Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly

 210 215 220
 Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 731
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 731
 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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
 130 135 140

 Arg Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Ile Ser Gly Ala Ala Ser Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln
 180 185 190
 Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro
 195 200 205

 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 732
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 732

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp

210 215 220

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 733

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 733

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

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

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

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 734

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 734

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

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

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
 115 120 125

Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu
130 135 140
Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile
145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val
165 170 175
Met Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asp Ala Ala Phe Ile Ser Arg
180 185 190
Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met
195 200 205
Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
210 215 220
Arg Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 735

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 735

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

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

 165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr
 180 185 190
Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
Glu Ile Lys Arg

225

<210> 736

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 736

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

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

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala
165 170 175

Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 737

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 737

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

130 135 140

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

195 200 205

Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 738

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 738

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp

165 170 175

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg

210 215 220

Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 739

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 739

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125
 Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn
 130 135 140
 Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
 165 170 175
 Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190

 Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 195 200 205
 Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 740
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 740
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

65						70						75						80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys			
					85						90						95	
Val	Arg	Asp	Ser	Pro	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Leu			
					100						105						110	
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala			
					115						120						125	
Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly			
					130						135						140	
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp			
					150						155						160	
Tyr	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp			
					165						170						175	
Val	Ala	Gly	Ile	Thr	Pro	Ala	Gly	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser			
					180						185						190	
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala			
					195						200						205	
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr			
					210						215						220	
Cys	Ala	Arg	Phe	Val	Phe	Phe	Leu	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly			
					225						230						235	240
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
					245													
<210> 741																		
<211> 233																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																		
<400> 741																		
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly			

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

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

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

 195 200 205
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly
 210 215 220
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 742
 <211> 249
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 742

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys

180 185 190

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr

210 215 220
Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 743

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 743

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125
Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys

130 135 140
Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175
Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
180 185 190
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
195 200 205
Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
210 215 220
Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230
<210> 744
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 744
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125
Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp
145 150 155 160
Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 745

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 745

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

130 135 140

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

195 200 205

Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 746

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 746

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys

180 185 190

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser

195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser

245

<210> 747

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 747

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 115 120 125

Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn
 130 135 140

Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
 165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

195				200				205							
Gln	Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
210				215				220							
Lys Arg															
225															
<210> 748															
<211> 242															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 748															
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10				15			
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
20				25				30							
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Leu	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50				55				60							
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
85				90				95							
Val	Arg	Asp	Ser	Pro	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Leu
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu
115				120				125							
Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys
130				135				140							
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg															

145						150						155					160
Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Gly	Ile	Thr	Pro	Ala		
				165					170					175			
Gly	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile		
			180					185					190				
Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu		
		195					200					205					
Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Val	Phe	Phe		
	210					215					220						
Leu	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val		
225					230					235					240		
Ser	Ser																
<210>	749																
<211>	233																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400>	749																
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly		
1				5				10						15			
Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser		
			20					25					30				
Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln		
		35					40					45					
Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val		
	50					55					60						
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr		
65					70					75					80		
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Gln		

85

90

95

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

100

105

110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln

115

120

125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130

135

140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp

145

150

155

160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala

165

170

175

Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

180

185

190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

195

200

205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly

210

215

220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225

230

<210> 750

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 750

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20

25

30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

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

165 170 175
Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
180 185 190
Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205
Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg
210 215 220
Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val

225 230 235 240
Ser Ser

<210> 751

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 751

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys

130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp

165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly

210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225

230

<210> 752

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 752

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr

165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190
 Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 195 200 205
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser
 210 215 220
 Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 753

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 753

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

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

100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg
 225
 <210> 754
 <211> 243
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 754
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
145 150 155 160

Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val
210 215 220

Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 755

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 755

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn

130 135 140

Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

195 200 205

Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 756

<211> 250

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 756

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala

145 150 155 160

Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp

225											230											235											240
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser																								
					245										250																		
<210> 757																																	
<211> 233																																	
<212> PRT																																	
<213> Artificial Sequence																																	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																																	
<400> 757																																	
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly																		
1					5					10					15																		
Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser																		
					20					25					30																		
Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln																		
					35					40					45																		
Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val																		
50					55					60																							
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr																		
65					70								75				80																
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Gln																		
					85					90					95																		
Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys																		
					100					105					110																		
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Gln																		
115					120					125																							
Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val																		
130					135					140																							
Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Val	Ile	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Trp																		
145					150								155				160																
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala																		

165 170 175
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 180 185 190
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 195 200 205
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly
 210 215 220
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 758

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 758

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
130 135 140
Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160
Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly
165 170 175
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr
180 185 190
Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr
195 200 205
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 759
<211> 233
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 759
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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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	Ser	Asn	Thr	Ser	Pro	Leu
				85				90				95			
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
				100				105				110			
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro
				115				120				125			
Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys
				130				135				140			
Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser	Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala
145				150				155				160			
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp
				165				170				175			
Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly
				180				185				190			
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp
				195				200				205			
Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Gln	Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly
210				215				220							
Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg							
225				230											

<210> 760

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 760

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala
145 150 155 160

Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 761

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 761

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

130 135 140

Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

195 200 205

Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 762

<211> 250

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 762

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

130 135 140

Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly

145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly

165 170 175

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr
180 185 190
Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr
195 200 205
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 763

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 763

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

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

165 170 175
 Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 195 200 205
 Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 210 215 220

Lys Arg

225

<210> 764

<211> 243

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 764

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr

165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser

210 215 220

Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 765

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 765

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95
Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln

115 120 125
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130 135 140
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp

145 150 155 160
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

165 170 175
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

180 185 190
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

195 200 205
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly

210 215 220
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 766

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 766

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

145 150 155 160

Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val

210 215 220

Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr

225	230	235	240
Val Ser Ser			
<210> 767			
<211> 233			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide			
<400> 767			
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 Val Ile Arg Arg Ser			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro			
	115	120	125
Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys			
130	135	140	
Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala			
145	150	155	160
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp			

165 170 175
Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
180 185 190
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
195 200 205
Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
210 215 220
Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 768

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 768

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

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

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 195 200 205
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp
 210 215 220
 Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240

Ser Ser

<210> 769

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 769

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 85 90 95
 Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220

Lys Arg

225

<210> 770

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 770

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp

165 170 175

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg

210 215 220

Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 771

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 771

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu

115 120 125

Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn

130 135 140

Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

195 200 205

Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

210 215 220

Lys Arg

225

<210> 772

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 772

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

145 150 155 160

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 773

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 773

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

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

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp

145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala

165 170 175

Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser

180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly

210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 774

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 774

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu
130 135 140

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys
180 185 190
Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser
195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 775

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 775

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys

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

 195 200 205
 Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
 210 215 220
 Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 776
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 776

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

145 150 155 160

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

225					230					235					240
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
245															
<210> 777															
<211> 226															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 777															
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1	5				10				15						
Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
20				25				30							
Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
35				40				45							
Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
50				55				60							
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65	70				75				80						
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys	Gln
85				90				95							
Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
100				105				110							
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
115				120				125							
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
130				135				140							
Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
145				150				155				160			
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val
165				170				175							

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205
His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220
Lys Arg
225
<210> 778
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 778
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

130 135 140
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln

165 170 175
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys

180 185 190
Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser

195 200 205
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr

210 215 220
Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser

245

<210> 779

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 779

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
					100					105					110				
Pro	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu				
					115					120					125				
Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Met	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn				
					130					135					140				
Ser	Gly	Met	Arg	Lys	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly				
145					150					155					160				
Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly				
					165					170					175				
Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu				
					180					185					190				
Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys				
					195					200					205				
Gln	Ser	Tyr	His	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile				
210					215					220									
Lys Arg																			
225																			
<210> 780																			
<211> 242																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																			
polypeptide																			
<400> 780																			
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala				
1				5				10				15							
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr				

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp

210 215 220

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 781

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 781

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln

115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp

145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala

165 170 175

Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser

180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly

210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 782

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 782

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp

165 170 175
 Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg
 210 215 220
 Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val

225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 783

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 783

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125
Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys
130 135 140
Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala
145 150 155 160
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175
Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
180 185 190
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
195 200 205
Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
210 215 220
Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 784

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 784

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr
 180 185 190
 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr
 225 230 235 240

 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 785
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 785
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 786

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 786

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val

225 230 235 240

Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 787

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 787

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 788

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 788

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 165 170 175
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr
 180 185 190
 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr
 225 230 235 240
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 789

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 789

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 790

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 790

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val

225 230 235 240

Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 791

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 791

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser

130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro

195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 792

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 792

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

145 150 155 160

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

165 170 175

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 793

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 793

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 794

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 794

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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

Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr
 165 170 175
 Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 195 200 205
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220

Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 795

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 795

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 796
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 796

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
145 150 155 160
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 797

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 797

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 798
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 798

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met
145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 799

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 799

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

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

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210>

800

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 800

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr
 180 185 190
 Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro
 225 230 235 240

Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 801

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 801

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 802

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 802

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr

225 230 235 240

Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 803

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 803

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 804

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 804

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 165 170 175
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr
 180 185 190
 Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro
 225 230 235 240
 Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 805

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 805

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg
130 135 140

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 806

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 806

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 145 150 155 160

 Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
 180 185 190
 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 195 200 205
 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 210 215 220

 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr
 225 230 235 240
 Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 807
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 807

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser

130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro

195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 808

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 808

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

145 150 155 160

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

165 170 175

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 809

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 809

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 810

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 810

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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

Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175
 Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220

Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 811

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 811

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 Val Ile Arg Arg Ser
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140
 Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220
 Glu Ile Lys Arg
 225
 <210> 812
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 812

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
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 Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu 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
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
145 150 155 160
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175
Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 813

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 813

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Ala Asn Gly Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg

130 135 140

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
195 200 205
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220
<210> 814
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 814
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
145 150 155 160

Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 815

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 815

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

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

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210>

816

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 816

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

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

 Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe
 180 185 190
 Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro
 210 215 220
 His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 817

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 817

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
 130 135 140
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 818
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223
 > Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 818

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5						10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20						25					30	
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35						40						45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe
			50				55						60		
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
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	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100							105					110
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
			115							120					125
Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly
			130												140
Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Thr
145					150						155				160
Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
					165						170				175
Met	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Thr	Asn	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser
			180							185					190
Phe	Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala
			195												205
Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr
			210												220
Cys	Ala	Arg	Asn	Tyr	Val	Gly	Ser	Ile	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
225					230										240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 819

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 819

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 820
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 820

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160
 Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 165 170 175
 Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
 180 185 190

Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr
 225 230 235 240
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 821

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 821

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 822

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 822

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50

55

60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

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 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly

180 185 190

His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala

195 200 205

Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala

210 215 220

Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile

225 230 235 240

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 823

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 823

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 824

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 824

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala

180 185 190

Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser

195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr
 225 230 235 240
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 825

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 825

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
 130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
 145 150 155 160
 Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
 195 200 205
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 826

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 826

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

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

 His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
 195 200 205
 Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
 210 215 220
 Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile
 225 230 235 240
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 827

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 827

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro
 195 200 205
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 828

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 828

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

 Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro
 210 215 220
 His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 829
 <211> 228
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 829

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 830

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 830

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr

145 150 155 160

Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
180 185 190

Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 831

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 831

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

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

180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205
Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 832

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 832

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr
165 170 175
Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val
210 215 220
Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 833

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 833

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 834

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 834

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu

165 170 175

Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly

180 185 190

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

195 200 205

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240
Thr Val Ser Ser

<210> 835

 $\langle 211 \rangle$ 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 835

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
					100					105					110				
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val				
					115					120					125				
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Glu	Asn	Val	Val	Ser				

130	135	140	
Tyr Val Ser Trp	Tyr Gln Gln Lys Pro Gly	Lys Ala Pro Lys Leu Leu	
145	150	155	160
Ile Tyr Gly Ala Ser	Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
165	170	175	

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro
195 200 205
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220
<210> 836
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 836
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160

Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 837

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 837

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 838

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 838

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn
180 185 190
Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
195 200 205

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
210 215 220
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 839

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 839

```

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 Asp Val Ser Thr Ala
           20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
           100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
           115          120          125

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
           195          200          205
Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
           210          215          220
Glu Ile Lys Arg

```

225

<210> 840

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 840

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

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe

50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

130 135 140
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160
Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175
Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn

195	200	205	
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val			
210	215	220	
Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr			
225	230	235	240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
245	250		

<210> 841

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 841

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
 195 200 205
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 842

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 842

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
 145 150 155 160
 Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn
 180 185 190
 Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
 195 200 205

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
 210 215 220
 Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 843

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 843

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser
130 135 140

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 844

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 844

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr
165 170 175

Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val
210 215 220

Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 845

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 845

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr

 20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

 115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

 130 135 140
Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

 165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

 180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 846

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 846

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu

165 170 175
 Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly
 180 185 190
 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 847

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 847

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 Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 848

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 848

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65				70				75				80			
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Arg	Asn	Tyr	Val	Gly	Ser	Ile	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
				100				105				110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Gln	Leu
				115				120				125			
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu
				130				135				140			

Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Ile	Asn	Ala	Ser	Trp	Ile	His	Trp
145					150				155					160	
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Ala	Ile	Tyr
				165					170					175	
Pro	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe
			180					185					190		
Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn
		195					200				205				

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly
210					215					220					
His	Ser	Thr	Ser	Pro	Trp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
225					230					235					240
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
245															

<210> 849

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 849

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg

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

 195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 850
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 850

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp

145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

165 170 175

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln

180 185 190

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 851

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 851

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro
 195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 852

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 852

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160
 Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 165 170 175
 Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
 180 185 190
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220

 Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 853
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 853
 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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Ile Lys Arg

225

<210> 854

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 854

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
130 135 140
Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
145 150 155 160
Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr
180 185 190
Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
195 200 205
Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
210 215 220
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 855
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 855

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 Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 856

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 856

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile

145 150 155 160

Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 857
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400
 > 857
 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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
 195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 858

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 858

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
130 135 140

Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr
180 185 190

Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
195 200 205

Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
210 215 220

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 859

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400

> 859

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro

195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 860

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 860

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

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

 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
 115 120 125
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
 130 135 140

 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp
 145 150 155 160
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr
 165 170 175
 Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
 195 200 205

 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly
 210 215 220
 His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 861

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 861

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr

20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Ser 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140
Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser

165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205
Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 862

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 862

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp

145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

165 170 175

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln
180 185 190

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 863

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 863

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 Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140
Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr

165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205
Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 864

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 864

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65						70						75						80						
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys									
					85					90					95									
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln									
					100					105					110									
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Glu	Val									
					115					120					125									
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu									
					130					135					140									
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Thr	Met									
					145					150					155					160				
Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Asp									
					165					170					175									
Val	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys	Gly									
					180					185					190									
Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln									
					195					200					205									
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg									
					210					215					220									
Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Phe	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu									
					225					230					235					240				
Val	Thr	Val	Ser	Ser																				
					245																			
<210> 865																								
<211> 221																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																								
<400> 865																								
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gln									

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile

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

 195 200 205
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 866
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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 Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225					230					235					240	
Val	Thr	Val	Ser	Ser												
					245											
<210> 867																
<211> 221																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 867																
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	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Ile	Gly	
				20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			35				40				45					
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	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			
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
				100					105					110		
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	
			115				120				125					
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	
			130				135				140					
Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
				145					150					155		
Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	
				165					170					175		

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 868
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 868

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp

225 230 235 240

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

245 250

<210> 869

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 869

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 870

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 870

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
 Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
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 Leu Gly Pro Ser Phe 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
145 150 155 160
Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 871
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 871

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser 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 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 872

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 872

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp
 225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 873
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400
 > 873
 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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 115 120 125
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro
 195 200 205
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220
 <210> 874
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 874
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 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 Leu Gly Pro Ser Phe 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
145 150 155 160
Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
225 230 235 240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250
<210> 875
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400>
> 875
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser 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 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210> 876

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 876

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140

 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met
 145 150 155 160
 Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp
 165 170 175
 Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
 180 185 190
 Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 195 200 205

 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 877

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 877

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

130 135 140
Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205
Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 878

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 878

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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 Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

165 170 175

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
210 215 220

Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 879

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 879

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser 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 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

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

195 200 205
Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 880

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 880

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

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

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

 Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
 195 200 205
 Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 210 215 220
 Ile Thr Arg
 225
 <210> 882
 <211> 253
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 882

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

1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu

50 55 60
Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro

65 70 75 80
Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

130 135 140
Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly

145 150 155 160
Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly

165 170 175
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr

180 185 190
Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys

195 200 205
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

210 215 220
 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 883

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 883

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

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

115 120 125
 Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser
 130 135 140
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
 145 150 155 160

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu

180 185 190
Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Arg

225

<210> 884

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 884

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Lys	Asp
195				200				205							
Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Pro	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp
210				215				220							
Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser
225				230				235				240			
Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser
245				250				255							

<210> 885

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 885

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 Asp Ile Arg Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

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

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
 195 200 205
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220

Glu Ile Thr Arg

225

<210> 886

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 886

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

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

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

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

 Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys
 195 200 205
 Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 210 215 220
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp
 225 230 235 240
 Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 887

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 887

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Thr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210

215

220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 888

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 888

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val

130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala

145 150 155 160

Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly

165 170 175
 Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr
 180 185 190

 Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala
 210 215 220
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Leu Asp Phe
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 889

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 889

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

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

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr

115 120 125

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala

130 135 140

Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln

145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser Asn

165 170 175

Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

180 185 190

Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ser Ala Met

195 200 205

Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 890

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 890

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

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

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

 180 185 190
 Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys
 195 200 205
 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
 210 215 220
 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu
 225 230 235 240
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

 245 250

<210> 891

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 891

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

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

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

 165 170 175
 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 180 185 190
 Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
 195 200 205
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 225 230

<210> 892

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 892

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

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 Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val 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 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Ile Gln Arg Pro

165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp

180 185 190

Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp

195 200 205

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val
 210 215 220
 Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val
 225 230 235 240

Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 893

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 893

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 Asp Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 115 120 125

Thr Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe

145					150				155				160			
Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	Ala	Ala	Ser	
				165				170				175				
Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
				180				185				190				
Thr	Asp	Phe	Ser	Leu	Asn	Ile	His	Pro	Met	Glu	Glu	Asp	Asp	Ser	Ala	
				195				200				205				
Met	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	
				210				215				220				
Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg									
225				230												
<210> 894																
<211> 256																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 894																
Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	
1				5				10				15				
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Ser	
				20				25				30				
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Ile	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
				35				40				45				
Gly	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	
50				55				60								
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65				70				75				80				
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
				85				90				95				
Ala	Arg	Ser	Gly	Phe	Ile	Thr	Thr	Val	Leu	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Glu	

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

165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
180 185 190
Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp

225 230 235 240
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 895

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 895

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe

20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Met Glu Glu Asp Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95
 Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met
 115 120 125
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 130 135 140
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
 145 150 155 160
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
 165 170 175
 Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 195 200 205
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 210 215 220
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230
 <210> 896
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 896
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

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

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

 Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr
 180 185 190
 Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala
 210 215 220

 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 897

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 897

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala

115 120 125

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala

130 135 140

Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln

145 150 155 160

Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn

165 170 175

Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

180 185 190

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

195 200 205

Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly

210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 898

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 898

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

130 135 140

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

145 150 155 160
 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln
 165 170 175
 Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg
 180 185 190
 Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
 195 200 205
 Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

210 215 220
 Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His
 225 230 235 240
 Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 899

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 899

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ile Val Leu
115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
130 135 140

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys
165 170 175

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
225 230

<210> 900
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 900

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 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 Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala
 130 135 140

 Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro
 165 170 175
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp
 180 185 190
 Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp
 195 200 205

 Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly
 225 230 235 240
 Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser

<210> 901

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 901

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 Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro

115 120 125

Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly

210 215 220

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 902

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 902

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Arg Gln

165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys

180 185 190
Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser

195 200 205
Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

210 215 220
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly

225 230 235 240
Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

245 250 255
Val Ser Ser

<210> 903

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 903

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

130 135 140

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

195 200 205

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln

210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230

<210> 904

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 904

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala 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 Glu Val Lys Leu Gln Glu
 130 135 140
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
 165 170 175
 Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser

 180 185 190
 Glu Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
 195 200 205
 Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro Leu Lys Met Asn Ser Leu
 210 215 220
 Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

 245 250 255
 Val Ser Ser

<210> 905

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 905

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr

115 120 125

Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile

130 135 140

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Thr Leu Asn Trp Tyr Gln

145 150 155 160

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg

165 170 175

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

180 185 190

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr

195 200 205

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly

210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Thr Arg

225 230

<210> 906

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 906

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro

65 70 75 80

Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr

180 185 190

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn

225 230 235 240

Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser

<210> 907

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 907

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Thr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro

115 120 125
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
130 135 140

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln
145 150 155 160
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg
165 170 175
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
180 185 190
Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220

Lys Leu Thr Val Leu Gly

225 230

<210> 908

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 908

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala 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 Glu Val Gln Leu Gln Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Ile

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly

180 185 190

Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

195 200 205

Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu

210 215 220

Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Phe Ile

225 230 235 240

Thr Thr Val Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

245 250 255

Val Ser Ser

<210> 909

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 909

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

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

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

 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp
 195 200 205
 Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr
 210 215 220
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 225 230 235
 <210> 910
 <211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 910

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255

Val Ser Ser

<210> 911

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 911

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

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

100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Leu Val Val
 115 120 125
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

130 135 140
 Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 145 150 155 160
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 165 170 175
 Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 180 185 190
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 195 200 205
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
 210 215 220
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230

<210> 912

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 912

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala 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 Gln Val Gln Leu Gln Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly
180 185 190

Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
210 215 220

Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr
225 230 235 240

Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Ser Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 913

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 913

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr

115 120 125

Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

130 135 140

Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu

145 150 155 160

Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

165 170 175

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser

180 185 190

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val

195 200 205

Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

210 215 220

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

225 230 235

<210> 914

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 914

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

165 170 175

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

180 185 190

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn

210 215 220
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 225 230 235 240
 Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 915
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 915
 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

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

 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 130 135 140

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 145 150 155 160
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 165 170 175
 Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 180 185 190

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 195 200 205
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
 210 215 220
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230

<210> 916

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 916

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

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

65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

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

195 200 205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
225 230 235 240
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 917

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 917

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

115 120 125

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly

130 135 140

Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly

165 170 175

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

180 185 190

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala

195 200 205

Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

210 215 220

Val Leu Gly

225

<210> 918

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 918

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

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

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

 Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro Leu Lys Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His
 210 215 220
 Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 919

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 919

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

115 120 125

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Thr

130 135 140

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

145 150 155 160

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

180 185 190

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Arg
210 215 220
<210> 920
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 920
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Pro
65 70 75 80
Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
130 135 140
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
145 150 155 160
Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175
Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190
Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 921

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 921

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

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

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
145 150 155 160

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

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe
195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
210 215 220

<210> 922

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 922

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln
 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys
 130 135 140

 Lys Val Ser Gly Asp Thr Ile Thr Phe Tyr Tyr Met His Phe Val Lys
 145 150 155 160
 Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu
 165 170 175
 Asp Glu Ser Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe Lys Asn Lys Ala Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Leu
 195 200 205

 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ile Tyr Gly Gly Tyr Tyr
 210 215 220
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235
 <210> 923
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 923
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Thr Ser Leu
115 120 125
Gly Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser
130 135 140

Gly Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu
145 150 155 160
Ile Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Thr Ser Met Gln
180 185 190
Thr Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Thr Tyr Pro
195 200 205

Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 924

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 924

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Asp Thr Ile Thr Phe Tyr
20 25 30

Tyr Met His Phe Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Glu Ser Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ile Tyr Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Ser Cys
130 135 140

Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val Ala Tyr Ile Thr Ser Ser
165 170 175

Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Val
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe Leu Gln Met Asn Ile Leu
195 200 205

Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Trp Asp
210 215 220

Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 925

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 925

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Thr Ser Met Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Thr Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn

130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu

180 185 190

Ser Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro

195 200 205

Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

210 215 220

<210>

926

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 926

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

130 135 140

Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Asp Thr Ile Thr Phe

145 150 155 160

Tyr Tyr Met His Phe Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Glu Ser Thr Lys Tyr Ser Glu Lys

180 185 190

Phe Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Ile Tyr Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
 225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 927

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 927

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125
 Ala Ser Leu Ser Thr Ser Leu Gly Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Gln

130 135 140
 Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Gln Asp

 165 170 175
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Lys Ile Thr Ser Met Gln Thr Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys
 195 200 205
 Gln Gln Gly Leu Thr Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Leu Lys Arg
 225
 <210> 928

 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 928
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Asp Thr Ile Thr Phe Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Phe Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Glu Ser Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ile Tyr Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Lys Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser
165 170 175

Val Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu
195 200 205

Phe Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 929

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 929

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Thr Ser Met Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Thr Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser

180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu

210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 930

<211> 7185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 930

gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	120
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggtctgtcct acagtctctca	180
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
ccgtcagttt tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt	420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag	600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgcgaggag	720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
ctggactccg acggctcttt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg	960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcgcccg ctcgaggccg gcaaggccgg	1020
atccccgcac ctcgacctct ggctaataaa ggaattttat tttcattgca atagtgtgtt	1080
ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga	1140
tccctcgag atctctagct agaggatcga tcccccccc ggacgaacta aacctgacta	1200
cgacatctct gcccttcttt cgcggggcag tgcatgtaat cccttcagtt ggttgggtaca	1260
acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaagggtt	1320
ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca tttgccaaca ctgagtggct	1380
ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc tttatgtgta	1440
actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga	1500
agactacggg aggtacaccc aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg	1560
acctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaaccgggt	1620
agcatatgct tccgggtag tagtatatac tatccagact aacctaatc caatagcata	1680
tgttacccaa cggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac	1740

agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttatit acatggggtc aggattccac	1800
gagggtagt aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagt	1860
aactctctg aatcttcgcc tgcctcttca ttctcttcg tttagctaata agaataactg	1920
ctgagttgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaaa acaaggtttc aggtgacgcc	1980
cccagaataa aatttggacg gggggttcag tgggtggcatt gtgctatgac accaatataa	2040
ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agtgtaggaa tgaaacattc tgaatatctt	2100
taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg	2160
aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgcaatat gatactgggg ttattaagat	2220
gtgtcccagg cagggaccaa gacaggtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg	2280
ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccga	2340
attaaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actctttttt	2400
ttgaaattgt ggagtggggg cacgcgtcag cccccacacg ccgccttgcg gttttggact	2460
gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtaaaacc	2520
acttggccac aaaaccacta atggcacccc ggggaataacc tgcataagta ggtgggcggg	2580
ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag	2640
cgccaagcac agggttgttg gtcctcatat tcacgaggtc gctgagagca cgggtgggcta	2700
atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaactt	2760
atatctgggt agcataggct atcctaactt atatctgggt agcatatgct atcctaactt	2820
atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaactt	2880
atatctgggt agcatatgct atcctaactt atatctgggt agtatatgct atcctaactt	2940
gtatccgggt agcatatgct atcctaatag agattagggt agtatatgct atcctaattt	3000
atatctgggt agcatatact acccaaatat ctggatagca tatgctatcc taatctatat	3060
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat	3120
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat	3180
ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat	3240
ctgggtagta tatgctatcc taatctgtat ccgggtagca tatgctatcc tcatgataag	3300
ctgtcaaaca tgagaatttt ctgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata	3360
ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcagggt ggcacttttc ggggaaatgt	3420
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag	3480
acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca	3540
tttccgtgtc gcccttatcc ctttttttgc ggcattttgc cttctgtttt ttgctcacc	3600

agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 3660

 cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 3720
 aatgatgagc acttttaag tttctctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 3780
 gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacia tttcagaat gacttggttg agtactcacc 3840
 agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat 3900
 aacatgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 3960
 gctaaccgct tttttgaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 4020
 ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 4080

 aacaacgttg cgaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt 4140
 aatagactgg atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgtcgg cccttcgggc 4200
 tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggctcgcg gtatcattgc 4260
 agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4320
 ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4380
 ttgtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt 4440
 ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 4500

 acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 4560
 agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg ctgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620
 ggtggtttgt ttgccgcatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680
 cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740
 gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaate ctgttaccag tggctgctgc 4800
 cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860
 gcagcggtcg ggcctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgaccta 4920

 caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgttc ccgaaggag 4980
 aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct 5040
 tccaggggga aacgcctggt atctttatag tctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100
 gcgtcgattt ttgigatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160
 ggctttttta cggttcctgg ccttttctg gccttttct cacaatttct ttcctgcgtt 5220
 atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280
 cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340

caaacgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400
 cgactggaaa gggggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcataggc 5460
 accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520
 acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggctga 5580
 gtccctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640
 tcccgcctt aactccgccc atcccgcctt taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700
 cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760

 tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctttgca 5820
 aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880
 gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccc tcagtgggca gagcgacat cggccacagt 5940
 ccccgagaag ttggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgagg 6000
 ggtaaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccagg gtgggggaga 6060
 accgtatata agtgcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaaccggg ttgccgccag 6120
 aacacaggta agtgccgtgt gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180

 ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240
 ggttgaagt ggggtggaga gttcgaggcc ttgcgttaa ggagccccct cgcctcgtgc 6300
 ttgagttgag gcctggcctg ggcgctgggg ccgccgcgtg cgaatctggt ggcaccttcg 6360
 cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aatttttgat gacctgctgc 6420
 gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc aactgggtat 6480
 ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtcgc tcccagcgca catgttcggc 6540
 gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcgacgg gggtagtctc aagctggccg 6600

 gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgcctggg cggcaaggct 6660
 gggccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg 6720
 gagtcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggag ggtgagtcac ccacacaaag 6780
 gaaaagggcc ttccgctct cagccgtcgc ttcattgtac tccacggagt accgggcgcc 6840
 gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtctttag gttgggggga 6900
 ggggttttat gcatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc 6960
 ttggcacttg atgtaattct ccttgggaatt tgcccttttt gagtttggat cttggttcat 7020

 tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca tttcaggtgt cgtgaggaat 7080
 tctctagaga tccctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccacat ggagtttggg 7140
 ctgagctggc ttttcttgt cgcatttta aaaggtgtcc agtgc 7185

<210> 931

<211> 6521

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 931

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacagaaaa	240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc	300
ttcaacaggg gagagtgttg agcggccgct cgaggccggc aaggccggat ccccgacct	360
cgacctctgg ctaataaagg aaattttattt tcattgcaat agtgtgttgg aattttttgt	420
gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat	480
ctctagctag aggatcgatc cccgccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc	540
cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg	600
ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aaggggttct ctgactgtag	660
ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag	720
cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggtga	780
agctcttaca ccaatgtcgg gggacatgta cctcccaggg gccaggaag actacgggag	840
gtacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg	900
gcattagcaa tagtgtttat aaggccccct tgtaaccct aaacgggtag catatgcttc	960
ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttaccaacg	1020
ggaagcatat gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc	1080
caccccatga gctgtcacgg ttttatttac atggggtcag gattccacga gggtagtga	1140
ccattttagt cacaagggca gtggctgaag atcaaggagc gggcagtga cttccttgaa	1200
tcttcgcctg cttcttcatt ctcttcgtt tagctaataa aataactgct gagttgtgaa	1260
cagtaagggt tatgtgaggt gctcgaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa	1320
tttgacggg gggttcagtg gtggcattgt gctatgacac caatataacc ctcaaaaacc	1380
ccttgggcaa taataactag tgtaggaatg aaacattctg aatatcttta acaatagaaa	1440

tccatggggt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctcacacgaa tttatggcta	1500
tgggcaacac ataatcctag tgcaatatga tactgggggtt attaagatgt gtcccaggca	1560
gggaccaaga caggtgaacc atgtttgttac actctatttg taacaagggg aaagagagtg	1620
gacgccgaca gcagcggact ccactgggttgc tctctaacac ccccgaaaat taaacggggc	1680
tccacgcaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tctttttttt gaaattgtgg	1740
agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataaggg	1800
tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgccacaa	1860
aaccactaat ggcaccccg ggaatacctg cataagtagg tgggcggggc aagatagggg	1920
cgcgattgct gcgacttga ggacaaatta cacacacttg cgctgagcg ccaagcacag	1980
ggttgttgtt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaata gttgccatgg	2040
gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaacttat atctgggtag	2100
cataggctat cctaacttat atctgggtag catatgctat cctaacttat atctgggtag	2160
tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaacttat atctgggtag	2220
catatgctat cctaacttat atctgggtag tatatgctat cctaacttgt atccgggtag	2280
catatgctat cctaataagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag	2340
catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata	2400
tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata	2460
tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata	2520
ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata	2580
tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatcctc atgataagct gtcaaacaatg	2640
agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg ttaatgtcat	2700
gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc	2760
tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg	2820
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc	2880
ccttatccc ttttttcggg cattttgcct tctgttttt gctcaccag aaacgtggt	2940
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg gggtacatcg aactggatct	3000
caacacgggt aagatccttg agagttttcg ccccgaaaga cgttttccaa tgatgagcac	3060
ttttaaggtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact	3120
cggtcgccgc atacactatt ctcaaatga cttgggtgag tactcaccag tcacagaaaa	3180
gcactttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga	3240
taacactgcg gccaaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt	3300

tttgcacaac atgggggatac atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga	3360
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg	3420
caaaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat	3480
ggaggcggat aaagtgtcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat	3540
tgtctataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc	3600
agatggttaag cctccccgta tcgtagttaa ctacacgacg gggagtcagg caactatgga	3660
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc	3720
agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag	3780
gatctagggtg aagatccttt ttgataatct catgacaaa atcccttaac gtgagttttc	3840
gttcactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt	3900
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt	3960
gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat	4020
accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc	4080
accgcctaca tacctcgtc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa	4140
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggctcggg	4200
ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag	4260
atactacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggccgacag	4320
glatccgta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa	4380
cgcttggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt	4440
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg	4500
gttcttgccc ttttcttgcc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc	4560
tgtggataac cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac	4620
cgagcgcagc gatlacgtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatagca aaccgcctct	4680
ccccgcgct tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc	4740
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt	4800
acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac	4860
aggaaacagc tatgaccatg attacccaa gctctagcta gaggtcgagt ccttccccag	4920
caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa	4980
ctccgcccac ccgccccta actccgcca gttccgcca ttctccgcc catggctgac	5040
taattttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt	5100

agtgaaggagg cttttttgga ggcctaggct ttgcaaaaa gctttgcaa gatggataaa 5160

 gttttaaca gagaggaatc ttgacagta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220
 aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280
 ggggggaggg gtcggcaatt gaaccgggtc cttagaagg tggcgcgggg taaactggga 5340
 aagtgatgtc gtgtactggc tccgcctttt tcccagggtt ggggggagaac cgtatataag 5400
 tgcagtagtc gccgtgaacg ttctttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggttaag 5460
 tgccgtgtgt ggttcccgcg ggcctggcct ctttacgggt tatggccctt gcgtgccttg 5520
 aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580

 gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccttcg cctcgtgctt gatttgaggc 5640
 ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggttg caccttcgcg cctgtctcgc 5700
 tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa tttttgatga cctgtcgcga cgcttttttt 5760
 ctggcaagat agtctttaa atgcgggcca agatctgcac actggtatctt cggtttttgg 5820
 ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880
 gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940
 gcctggcctc gcgccgcgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000

 accagtctgc tgagcggaaa gatggccgt tcccggccct gctgcaggga gctcaaatg 6060
 gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tgagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120
 tccgtctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgcgt ccaggcacct 6180
 cgattagtct tcgagctttt ggagtacgtc gtcttttagt tggggggagg ggttttatgc 6240
 gatggagtct cccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300
 gtaattctcc ttggaatttg ccttttttga gtttgatct tggttcattc tcaagcctca 6360
 gacagtgggt caaagttttt ttcttcatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420

 cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcaccatgga catgcgcgtg cccgcccagc 6480
 tgctgggct gctgctgctg tggttccccg gctcgcgatg c 6521

 <210> 932
 <211> 6513
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 932

caaccaagg ctgccccctc ggtcactctg ttccccccct cctctgagga gcttcaagcc	60
aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc	120
tgaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa	180
agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc	240
cacagaagct acagctgcc aagtcacgcat gaaggagca ccgtggagaa gacagtggcc	300
cctacagaat gtcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga	360
cctctggcta ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc	420
tctcactcgg aaggacatat gggaggggcaa atcatttggc cgagatccct cggagatctc	480
tagctagagg atcgatcccc gccccggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc	540
ttcttcgcgg ggcagtgc ataatccctt cagttaggtg gtacaacttg ccaactgggc	600
cctgttccac atgtgacag gggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagtgt	660
acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag	720
actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc	780
tcttacacca atgtggggg acatgtacct ccagggggcc caggaagact acgggaggct	840
acaccaacgt caatcagagg ggctgtgtg gctaccgata agcggaccct caagagggca	900
ttagcaatag tgtttataag gccccctgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttccc	960
ggtagtagta tatactatcc agactaacc taattcaata gcatatgtta cccaacggga	1020
agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa aggttcctaa ggaacagcga tatctccac	1080
cccatgagct gtcacggttt tatttacctg gggtcaggat tccacgagg tagtgaacca	1140
ttttagtac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct	1200
tcgctgctt cttcattctc cttcgttttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag	1260
taagggtgat gtgaggtgct cgaacaacag gtttcagggt acgccccag aataaaattt	1320
ggacgggggg ttcagtgggt gcattgtgct atgacaccaa tataaccctc acaaacccct	1380
tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc	1440
atggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg	1500
gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcagg	1560
accaagacag gtgaaccatg ttgttacact ctatttgtta caaggggaaa gagagtggac	1620
gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc	1680
acgccaatgg ggccataaa caaagacaag tgccactct ttttttgaa attgtggagt	1740
gggggcacgc gtcagcccc acacgccgcc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt	1800

aataacttgg ctgattgtaa ccccgtaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac	1860
cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc	1920
gattgctcgc atctggagga caaattacac acacttgccg ctgagcgcca agcacagggt	1980
tgttggctct catattcacg aggtcgctga gacacgggtg ggctaattgt gccatgggta	2040
gcataacta cccaatatc tggatagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagcat	2100
aggctatcct aatctatatac tgggtagcat atgctatcct aatctatatac tgggtagtat	2160
atgctatcct aatttatatac tgggtagcat aggctatcct aatctatatac tgggtagcat	2220
atgctatcct aatctatatac tgggtagtat atgctatcct aatctgtatac cgggtagcat	2280
atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatatac tgggtagcat	2340
atactacca aatatctgga tagcatatgc tatectaatac tataatctggg tagcatatgc	2400
tatectaatac tataatctggg tagcataggc tatectaatac tataatctggg tagcatatgc	2460
tatectaatac tataatctggg tagtatatgc tatectaatt tataatctggg tagcataggc	2520
tatectaatac tataatctggg tagcatatgc tatectaatac tataatctggg tagtatatgc	2580
tatectaatac tgateccggg tagcatatgc tatectcatg ataagctgtc aaacatgaga	2640
attttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttatagggtta atgtcatgat	2700
aataatggtt tcttagacgt cagggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	2760
ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	2820
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcct	2880
tattcccttt ttgcgcat ttgacctcc tgtttttgct caccagaaa cgtggtgaa	2940
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa	3000
cagcggtaa atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	3060
taaagtctg ctatgtggcg cggattatc cgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg	3120
tcgccgata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	3180
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtataa	3240
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	3300
gcacaacatg ggggatcatg taactgcct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc	3360
cataccaaac gacgagctg acaccacgat gctgcagca atggcaacaa cgttgcgcaa	3420
actattaaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga	3480
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggccctt ccggttggt ggtttattgc	3540

tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	3600
tggttaagccc tcccgtatcg tagttatcta cagcacgggg agtcaggcaa ctatggatga	3660
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	3720
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt ctttttaaat ttaaaaggat	3780
ctaggatgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt	3840
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	3900
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtgg ttgttttgc	3960
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	4020
aaatactgtt ctcttagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	4080
gcctacatac ctgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagt gcgataagtc	4140
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccgat aaggcgcagc ggtcgggctg	4200
aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	4260
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttccgaa gggagaaagg cggacaggta	4320
tccggtaaagc ggcagggctg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc	4380
ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg	4440
atgctcgtca gggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcgcct ttttacggtt	4500
cctggccttt tgctggcctt ttgtcacat gtcttttct gcgttatccc ctgattctgt	4560
ggataaccgt attaccgct ttgagtgagc tgataccgt cgcccgagcc gaacaccga	4620
gcgcagcgag tcagtgagc aggaagcgga agagcgcca atacgcaaac cgctctccc	4680
cgcgcttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttccgact ggaaagcggg	4740
cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggtttaca	4800
ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg	4860
aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctactagag gtcgagtccc tcccagcag	4920
gcagaagtat gaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtccg cccctaactc	4980
cgcccatccc gccctaact ccgccagtt ccgccattc tccgcccct ggctgactaa	5040
tttttttat ttaatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt	5100
gaggaggctt ttttgaggc ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt	5160
ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatt gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat	5220
tggtccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtcgccg agaagtggg	5280
gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag	5340
tgatgctgt tactggctcc gcctttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc	5400

agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc 5460
 cgtgtgtggt tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520
 tacttccacc tggtgcagt acgtgattct tgatcccag cttcgggttg gaagtgggtg 5580
 ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640

gcctgggcgc tggggccgcc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgcgcct gtctcgtgc 5700
 ttctgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc ttttttctg 5760
 gcaagatagt ctgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg tttttggggc 5820
 cgcgggcggc gacggggccc gtgcgtccca gcgcacatgt tcggcgaggc ggggcctgcg 5880
 agcgcgccca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940
 tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctgggcggca aggctggccc ggtcggcacc 6000
 agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cgccctgct gcagggagct caaaatggag 6060

gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcaccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120
 gtctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtaccgg gcgccgtcca ggcacctga 6180
 ttagttctcg agcttttga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggagggtt tttatcgat 6240
 ggagtttccc cacactgagt ggggtggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatga 6300
 attctccttg gaatttgccc tttttgagtt tggatcttgg ttcatttca agcctcagac 6360
 agtgggtcaa agttttttt ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420
 cgacctcgag atccattgtg cccgggcgcc accatgactt ggacccact cctcttctc 6480

accctcctcc tcactgcac aggaagctta tcg 6513

<210> 933
 <211> 6515
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 933

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacagaaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtg agcgccgct cgaggccggc aaggccgat ccccgacct	360
cgacctctgg ctaataaagg aaatttatit tcatgtcaat agtgtgttg aattttitgt	420
gtctctact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcgagat	480
ctctagctag aggatcgatc cccgccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc	540
cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg	600
ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aagggttct ctgactgtag	660
ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag	720
cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggtga	780
agctcttaca ccaatgctgg gggacatgta cctcccaggg gccaggaag actacgggag	840
gctacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg	900
gcattagcaa tagtgtttt aaggccccct tgttaaccct aaacgggtag catatgcttc	960
ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttaccaacg	1020
ggaagcatat gctatcgaat taggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc	1080
cacccatga gctgtcacgg ttttatitac atgggtcag gattccacga gggtagtga	1140
ccattttagt cacaaggga gtggctgaag atcaaggagc gggcagtga cttctctgaa	1200
tcttcgctg cttcttcatt ctcttcgtt tagctaataa aataactgct gagtgtgaa	1260
cagtaagggt tatgtgaggt gctgaaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa	1320
tttgacggg ggggttcagt gtggcattgt gctatgacac caataatacc ctacaaaacc	1380
ccttgggcaa taaatactag ttaggaatg aaacattctg aatatctta acaatagaaa	1440
tccatgggtt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctacacgaa tttatggcta	1500
tggaacac ataatcctag tgcaatatga tactgggtt attaatgt gtcccaggca	1560
gggaccaaga caggtgaacc atgtgttac actctatttg taacaagggg aaagagagt	1620
gacgccgaca gcagcgact ccactgggtt tcttaacac cccgaaaaa taaacggggc	1680
tccacgcaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tcttttttt gaaattgtg	1740
agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataagg	1800
tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgccacaa	1860
aaccactaat ggcacccgg ggaatactg cataagtagg tgggcgggcc aagatagggg	1920
cgcgattgct gcgatctgga ggacaaatia cacacacttg cgcctgagcg ccaagcacag	1980
ggttgttgtt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaata gttgccatgg	2040
gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaacttat atctgggtag	2100
cataggctat cctaacttat atctgggtag catatgctat cctaacttat atctgggtag	2160

tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaatttat atctgggtag	2220
catatgctat cctaatttat atctgggtag tatatgctat cctaatttgt atccgggtag	2280
catatgctat cctaatagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag	2340
catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata	2400
tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata	2460
tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata	2520
ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata	2580
tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatcctc atgataagct gtcaaacatg	2640
agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatagccta tttttatagg ttaatgtcat	2700
gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc	2760
tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg	2820
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc	2880
ccttattccc tttttgcgg cattttgcct tctgttttt gtcacccag aaacgttggt	2940
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg gggtacatcg aactggatct	3000
caacagcggg aagatccttg agagttttcg ccccgaaagaa cgttttcaa tgatgagcac	3060
ttttaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact	3120
cggtcgccgc atacactatt ctgagaatga ctgggttgag tactcaccag tcacagaaaa	3180
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga	3240
taaacctgcg gccaaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgtttt	3300
tttgacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga	3360
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg	3420
caaaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat	3480
ggaggcggat aaagtgtcag gaccatttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat	3540
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc	3600
agatggtaag ccttcccgtg tcgtagttaa ctacacgacg gggagtcagg caactatgga	3660
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcttactg attaaagcatt ggtaactgtc	3720
agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcatTTTT aatttaaaag	3780
gatctagggtg aagatccttt ttgataatct catgacaaa atcccttaac gtgagttttc	3840
gttcactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt	3900
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggttttgtt	3960

gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgagat 4020

accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 4080

accgcctaca tacctcgtc tgctaatect gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 4140

gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 4200

ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag ctgggagcga acgacctaca ccgaactgag 4260

atactacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggcggacag 4320

glatccgga agcggcaggg tcggaacagg agagcgacg agggagcttc cagggggaaa 4380

cgctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 4440

gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctaig gaaaaacgcc agcaacgcgg ctttttacg 4500

gttctggcc ttttctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 4560

tgtggataac cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgccga gccgaacgac 4620

cgagcgacg ggtcagtg gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatagca aaccgcctct 4680

ccccgcgct tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4740

gggcagttag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccagctttt 4800

acactttatg ctcccgctc gtatgttttg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4860

aggaaacagc tatgaccatg attacgcaa gctctagcta gaggtcgagt cctccccag 4920

caggcagaag taigcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgccctaa 4980

ctccgccc atccgcccta actccgcca gtccgcca ttctccgcc catggctgac 5040

taattttttt tatttatgca gagccgagg ccgctcggc ctctgagcta ttccagaagt 5100

agtgaggagg cttttttgga ggcctaggct ttgcaaaaa gctttgcaa gatggataaa 5160

gttttaaca gagaggaatc ttgacgcta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220

aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280

ggggggagg gtcggcaatt gaaccggtgc ctagagaagg tggcggggg taaactggga 5340

aagtgatgct gtgtactggc tccgctttt tcccgagggt gggggagaa cgtatataag 5400

tgcagtagtc gccgtgaacg ttctttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggtaa 5460

tgccgtgtgt ggttcccgc ggcctggcct ctttacgggt tatggcctt gcgtgccttg 5520

aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580

gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccctcg cctcgtgctt gagttgagc 5640

ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggtgg caccttcgcg cctgtctgc 5700

tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa tttttgatga cctgctgcga cgcttttttt 5760
ctggcaagat agtcttgtaa atgcggggcca agatctgcac actggtatatt cggtttttgg 5820
ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880
gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940
gcctggcctc gcgccgcgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000
accagtgcg tgagcggaaa gatggccgt tcccggccct gctgcaggga gctcaaatg 6060
gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120

tccgtcctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgccgt ccaggcacct 6180
cgattagttc tcgagctttt ggagtacgtc gtcttttaggt tggggggagg ggttttatgc 6240
gatggagttt cccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300
gtaattctcc ttggaatttg ccttttttga gtttgatct tggttcattc tcaagcctca 6360
gacagtgggt caaagttttt ttcttcatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420
cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcacatgac ttggaccca ctctcttcc 6480
tcacctctc ctccactgc acaggaagct tatcg 6515

<210> 934

<211> 6519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 934

caaccaagg ctgccccctc ggctactctg ttcccgcct cctctgagga gcttcaagcc 60
aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc 120
tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaacaa 180
agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgctgagca gtggaagtcc 240
cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat gaaggagca ccgtggagaa gacagtggcc 300

cctacagaat gttcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga 360
cctctggcta ataaagggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc 420
tctcactcgg aaggacatat gggaggggcaa atcatttggc cgagatccct cggagatctc 480
tagctagagg atcgatcccc gcccgggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc 540
ttcttcgagg ggcagtgcac gtaatccctt cagttgggtg gtacaacttg ccaactgggc 600
cctgttccac atgtgacacg ggggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagttg 660

acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag	720
actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc	780
tcttacacca atgctggggg acatgtacct cccagggggc caggaagact acgggaggct	840
acaccaacgt caatcagagg ggcctgtgta gctaccgata agcggaccct caagagggca	900
ttagcaatag tgtttataag gcccccttgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttccc	960
ggtagtagta tatactatcc agactaacc taattcaata gcatatgtta cccaacggga	1020
agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa agggctcctaa ggaacagcga tatctccac	1080
cccatgagct gtcacggttt tatttcatg gggtcaggat tccacgagg tagtgaacca	1140
ttttagtcac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct	1200
tcgcctgctt cttcattctc ctctgtttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag	1260
taagggtgat gtgaggtgct cgaaaaacaag gtttcagggtg acgccccag aataaaattt	1320
ggacggggggg ttcagtgggtg gcattgtgct atgacaccaa tataaccctc acaaaccct	1380
tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc	1440
atgggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg	1500
gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcaggg	1560
accaagacag gtgaaccatg ttgttacct ctatttgtaa caaggggaaa gagagtggac	1620
gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc	1680
acgccaatgg ggcccataaa caaagacaag tggccactct tttttttgaa attgtggagt	1740
gggggcacgc gtcagcccc acacgccgc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt	1800
aataacttgg ctgattgtaa ccccgtaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac	1860
cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc	1920
gattgtgcg atctggagga caaattacac acacttgcgc ctgagcgcca agcacagggt	1980
tgttggtcct catattcacg aggtcgctga gagcacggtg ggctaattgt gccatgggta	2040
gcataacta cccaatatac tggatagcat atgctatcct aatctatac tgggtagcat	2100
aggctatcct aatctatac tgggtagcat atgctatcct aatctatac tgggtagtat	2160
atgctatcct aatttatac tgggtagcat aggctatcct aatctatac tgggtagcat	2220
atgctatcct aatctatac tgggtagtat atgctatcct aatctgtac cgggtagcat	2280
atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatac tgggtagcat	2340
atactacca aatatctgga tagcatatgc taccctaac tatactctgg tagcatatgc	2400

tatcctaate tatatctggg tagcataggc tatcctaate tatatctggg tagcatatgc	2460
tatcctaate tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc	2520
tatcctaate tatatctggg tagcatatgc tatcctaate tatatctggg tagtatatgc	2580
tatcctaate tgiatccggg tagcatatgc tatcctcatg ataagctgtc aaacatgaga	2640
atcttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttataggtta atgtcatgat	2700
aataatggtt tcttagacgt caggtaggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	2760
ttgtttatct tctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	2820
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct	2880
tattcccttt tttgcgcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa	2940
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaa tggatctcaa	3000
cagcggaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	3060
taaagtctg ctatgtggcg cggattatc ccgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg	3120
tcgccgata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	3180
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtataa	3240
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	3300
gcacaacatg ggggatcatg taactgcct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc	3360
cataccaaac gacgagcgtg acaccagat gcctgcagca atggcaacaa cgttcgcgaa	3420
actattaact ggcaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga	3480
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggccct cggctggct ggtttattgc	3540
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	3600
tggtaaagcc tccgctatcg tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga	3660
acgaaataga cagatcgtg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	3720
ccaagttaac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catctttaat ttaaaaggat	3780
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gacaaaaac ccttaacgtg agttttcgtt	3840
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cttttttct	3900
gcgcgtaate tgctgttgc aaacaaaaa accaccgcta ccagcggtagg tttgtttgcc	3960
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	4020
aaatactgtt ctctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	4080
gcctacatac ctgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagt gcgataagtc	4140
gtgtcttacc ggggtggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	4200
aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacacc aactgagata	4260

cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg cggacaggt 4320
tccgtaagc ggcagggtcg gaacaggaga ggcacagagg gagcttcag ggggaaacgc 4380
ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg 4440
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 4500

cctggccttt tgctggcctt ttgctcaca gtcttttctt gcgttatccc ctgattctgt 4560
ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 4620
gcgcagcgag tcagttagcg aggaagcgga agagcgccca atacgaaac cgcctctccc 4680
cgcgcttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4740
cagttagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4800
ctttatgctt ccggctcgtg tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4860
aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctagctagag gtcgagtccc tccccagcag 4920

gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtcccg cccctaactc 4980
cgcccatccc gccctaact ccgcccagtt ccgcccattc tccgcccacat ggctgactaa 5040
ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt 5100
gaggaggctt ttttggagcg ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt 5160
ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatt gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat 5220
tggtccggt gcccgctcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtcctcg agaagtggg 5280
gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 5340

tgatgtcgtg tactggctcc gcctttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 5400
agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgaa cgggtttgcc gccagaacac aggttaagtgc 5460
cgtgtgtggt tcccgcggcg ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520
tacttcacc tggttcagct acgtgattct tgatcccgag cttcggttg gaagtgggtg 5580
ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640
gcctgggcgc tggggccgccc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgccct gtctcgtgc 5700
tttcgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc ttttttctg 5760

gcaagatagt cttgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg tttttgggc 5820
cgcgggcgcc gacggggccc gtgcgtccca ggcacatgt tcggcgagcg ggggcctgcg 5880
agcgcgccca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940
tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctggcgggca aggcctggccc ggtcggcacc 6000
agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cggccctgct gcaggagct caaatggag 6060
gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcaccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120

gtcctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtagcgg gcgccgtcca ggcacctcga 6180

ttagttctcg agcttttga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggaggggt tttatgcgat 6240

ggagtttccc cacactgagt gggtaggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatgta 6300

attctccttg gaatttggc tttttgagtt tggatcttgg ttcatctca agcctcagac 6360

agtggttcaa agttttttc ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420

cgacctcag atccatttg cccgggcgcc accatggaca tgcgcgtgcc cgcccagctg 6480

ctgggcctgc tgcgtctgtg gttccccggc tcgcgatgc 6519

<210> 935

<211> 7185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 935

gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgttgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaagc cgcgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgcgaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccgtg 840

ctggactccg acggctcctt ctctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcgccg ctcgaggccg gcaaggccgg 1020

atccccgcac ctcgacctct ggctaataaa ggaatttat tttcattgca atagtgtgtt	1080
ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga	1140
tccctcggag atctctagct agaggatcga tccccgccc ggacgaacta aacctgacta	1200
cgacatctct gcccttctt cgcggggcag tgcattgaat ccttcagtt ggttggtaca	1260
acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaaggggtt	1320
ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca ttgccaaca ctgagtggct	1380
ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc ttatgtgta	1440
actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga	1500
agactacggg aggtacacac aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg	1560
acctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaacgggt	1620
agcatatgct tcccggttag tagtatatac tatccagact aaccttaatt caatagcata	1680
tgttacccaa cggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac	1740
agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttattt acatggggtc aggattccac	1800
gagggtagt aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagtg	1860
aactctctg aatcttcgcc tgcctcttca ttctcctcg tttagctaat agaataactg	1920
ctgagtgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaac acaaggtttc aggtgacgcc	1980
cccagaataa aatttggacg gggggttcag tgggtggcatt gtgctatgac accaatataa	2040
ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agttaggaa tgaacattc tgaatatctt	2100
taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg	2160
aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgaatat gatactgggg ttattaagat	2220
gtgtcccagg cagggaccaa gacagtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg	2280
ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccgaac	2340
attaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actctttttt	2400
ttgaaattgt ggagtggggg cagcgtcag cccccacacg ccgcctgcg gttttggact	2460
gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtaaaacc	2520
acttgccac aaaaccacta atggcacccc gggaataacc tgcataagta ggtgggcggg	2580
ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag	2640
cgccaagcac aggtttgttg gtcctcatat tcacagggtc gctgagagca cggtaggcta	2700
atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaactc	2760
atatctgggt agcataggct atcctaactc atatctgggt agcatatgct atcctaactc	2820

atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaattt	2880
atatctgggt agcatatgct atcctaattt atatctgggt agtatatgct atcctaattt	2940
gtatccgggt agcatatgct atcctaattt agattagggt agtatatgct atcctaattt	3000
atatctgggt agcatatgct atcctaattt ctggatagca tatgctatcc taatctatat	3060
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat	3120
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat	3180
ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat	3240
ctgggtagta tatgctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc tcatgataag	3300
ctgtcaaaca tgagaatttt ctgaagacg aaaggcctc gtgatacgcc tatttttata	3360
ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcagggt ggcaattttc ggggaaatgt	3420
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aataattca aatatgtatc cgctcatgag	3480
acaataaacc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca	3540
tttccgtgtc gcccttattc ctttttttgc ggcaattttc cttcctgttt ttgtcaccc	3600
agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacct	3660
cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc	3720
aatgatgagc acttttaag tttctctatg tggcgcggtt ttatcccggtg ttgacgccgg	3780
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacia ttctcagaat gacttggttg agtactcacc	3840
agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgcat	3900
aacctgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga	3960
gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc	4020
ggagctgaat gaagccatc caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc	4080
aacaacgttg cgaaaactat taactggcga actacttact ctactttccc ggcaacaatt	4140
aatagactgg atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc	4200
tggtctggtt attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggctcgcg gtatcattgc	4260
agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagt atctacacga cggggagtca	4320
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca	4380
ttggtaactg tcagaccaag ttactcata taaactttag attgatitaa aacttcattt	4440
ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta	4500
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg	4560

agatcctttt ttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620
 ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680
 cagagcgagc ataccaaata ctgtttctct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740
 gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc 4800
 cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860
 gcagcggtcg ggcgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 4920
 caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag 4980

 aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct 5040
 tccaggggga aacgcctggt atctttatag tctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100
 gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160
 ggctttttta cggttcctgg ccttttctg gccttttct cacaatgtct ttcctgcgtt 5220
 atccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280
 cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340
 caaacgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400

 cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcataggc 5460
 accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520
 acaattttac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggtcga 5580
 gtccctcccc agcagcgaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640
 tccccccct aactccgcc atcccgccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700
 cccatggctg actaattttt ttattttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760
 tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaa aagctttgca 5820

 aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880
 gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccg tcagtgggca gagcgacat cggccacagt 5940
 ccccgagaag ttggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcg 6000
 ggtaaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccgagg gtgggggaga 6060
 accgtatata agtcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaacgggt ttgccgccag 6120
 aacacaggta agtgccgtg gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180
 ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240

 ggttgggaagt ggggtgggaga gttcgaggcc ttgcgcttaa ggagcccctt cgctcgtgc 6300
 ttgagttgag gcctggcctg ggcgtgggg ccgccgctg cgaatctggt ggcaccttcg 6360
 gcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aatttttgat gacctgctgc 6420

gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc acactggtat	6480
ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg tcccagcgca catgttcggc	6540
gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg gggtagtctc aagctggccg	6600
gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgcctggg cggcaaggct	6660
ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg	6720
gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg ggtgagtcac ccacacaaag	6780
gaaaagggcc ttccgctcct cagccgtcgc ttcattgtac tccacggagt accgggcgcc	6840
gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtcttttag gttgggggga	6900
ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc	6960
ttggcacttg atgtaattct ccttggaatt tgcccttttt gagtttggat cttggttcat	7020
tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca ttccaggtgt cgtgaggaat	7080
tctctagaga tcctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccacat ggagtttggg	7140
ctgagctggc tttttcttgt cgcgatttta aaaggtgtcc agtgc	7185