(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0096789
(43) 공개일자 2018년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7022340
(22) 출원일자(국제) 2017년01월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년08월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/013040
(87) 국제공개번호 WO 2017/123650
국제공개일자 2017년07월20일
(30) 우선권주장
62/277,028 2016년01월11일 미국(US)

(71) 출원인
인히브릭스, 인크.
미국 캘리포니아 92037 라 졸라 스위트 280 노스 토리 파인스 로드 11099
(72) 발명자
에켈만 브렌단 피
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
티머 존 씨
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

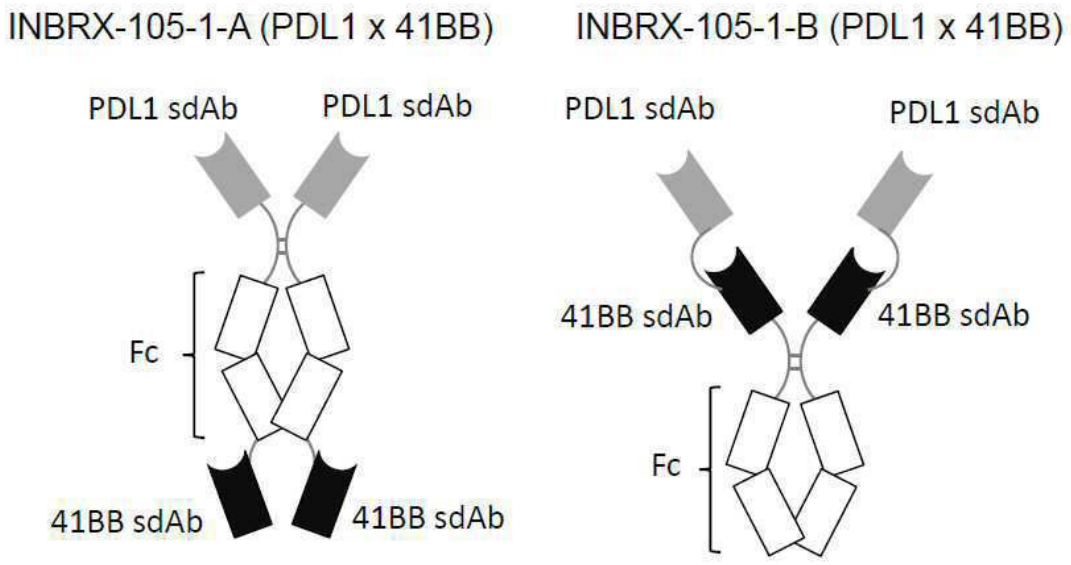
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **다가 및 다중특이적 41BB-결합 융합 단백질**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)의 구성원인, 41BB를 특이적으로 관여하는 분자에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 적어도 41BB에 결합하는 다가 및 다중특이적 분자에 관한 것이다.

대 표 도 - 도13



(52) CPC특허분류
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/35 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
하타 첼시
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
존스 카일 에스
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
후세인 아브라힘
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
라자이 아미르 에스
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
벡클런드 브라이언
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
판디트 라자이
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
카플란 마이크
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
라손 루카스
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280
데브루 퀸
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 280

명 세 서

청구범위

청구항 1

단리된 폴리펩타이드로서, 41BB에 결합하고, 복수의 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 결합 도메인(TBD)을 포함하되, 적어도 제1 TBD(TBD1)는 41BB에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 2

단리된 폴리펩타이드로서, PDL1에 결합하고, 복수의 폴리펩타이드 결합 도메인(BD)을 포함하되, 적어도 제1 BD(BD1)는 PDL1에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 3

단리된 폴리펩타이드로서, PDL1 및 41BB에 결합하고, 복수의 폴리펩타이드 결합 도메인(BD) 및 복수의 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 결합 도메인(TBD)을 포함하되, 적어도 제1 결합 도메인(BD1)은 PLD1에 결합하고, 적어도 제1 TNFRSF 결합 도메인(TBD1)은 41BB에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 단일특이적인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 다중특이적인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 이중특이적인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 제2 TNFRSF 구성원에 결합하는 적어도 제2 TBD(TBD2)를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 각각의 TBD는 41BB에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 복수의 TBD는 41BB 상의 동일한 에피토프에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 적어도 2개의 TBD는 41BB 상의 상이한 에피토프에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 TBD는 적어도 4개의 TBD를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 12

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 TBD는 적어도 6개의 TBD를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 13

제2항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 제2 항원에 결합하는 적어도 제2 BD(BD2)를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 14

제2항에 있어서, 상기 복수의 BD 내의 각각의 BD는 PDL1에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 복수의 BD는 PDL1 상의 동일한 에피토프에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 복수의 BD 내의 적어도 2개의 BD는 PDL1 상의 상이한 에피토프에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 BD는 적어도 4개의 BD를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 18

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 BD는 적어도 6개의 BD를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 상기 TBD 각각 또는 상기 복수의 BD 내의 상기 BD 각각은 링커 폴리펩타이드를 통해서 작동 가능하게 연결된, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 표적에 결합하는 적어도 하나의 결합 도메인을 포함하되, 상기 표적은 TNFRSF 구성원이 아닌, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 상기 TBD 중 적어도 하나는 OX40, DR5, GITR 및 41BB로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 TNFRSF 구성원에 결합하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 이종이량체화 도메인을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 폴리펩타이드는 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 적어도 하나의 TBD 또는 상기 복수의 BD 내

의 적어도 하나의 BD는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 TBD 내의 각각의 TBD 또는 상기 복수의 BD 내의 각각의 BD는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv, Fab, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR} 또는 VHH인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 28

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 sdAb인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 sdAb는 인간 또는 인간화된 sdAb인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 sdAb는 VHH, V_{NAR}, 조작된 VH 도메인 또는 조작된 VK 도메인인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 sdAb는 연골 어류 중쇄 단독 항체로부터 생성된, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 도메인 중 적어도 하나는 비-항체 스캐폴드 단백질을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 비-항체 스캐폴드 단백질은 안키린 반복 단백질, 다르핀(darpin), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 34

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB에 결합하는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 35

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 41BB에 결합하고, 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 36

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 37

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 PDL1에 결합하고, 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루

어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 38

제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB에 결합하는 제1 아미노산 서열, 및 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 제2 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 39

제3항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 41BB에 결합하고, 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하되, 상기 폴리펩타이드는 PDL1에 결합하고, 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 40

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 4가인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 구조: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc를 갖되, 상기 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 42

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 6가인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc를 갖되, 상기 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열인, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 44

단리된 폴리펩타이드로서 41BB 및 PDL1에 결합하되, 서열번호 448 내지 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

청구항 45

신생물을 치료하기 위한 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 용도.

청구항 46

종양 파괴를 향상시키도록 면역 세포 조절하기 위한 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 용도.

청구항 47

염증성 장애를 치료하기 위한 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2016년 1월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/277,028호의 이익을 주장하며; 이것 각각의 내용은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)의 구성원인, 41BB에 특이적으로 관여하는 분자에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 적어도 41BB에 결합하는 다가 및/또는 다중특이적 분자에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리는 몇몇 구조적으로 관련된 세포 표면 수용체로 이루어진다. 다량체 리간드에 의한 활성화는 이들 수용체 중 다수의 일반적인 특징이다. TNFRSF 중 다수의 구성원은, 적절하게 활성화되는 경우, 많은 병리학에서 치료적 유용성을 갖는다. 이러한 수용체 패밀리의 효능작용(agonism)은 보통 고차원 클러스터링을 요구하며, 종래의 2가 항체는 이러한 목적을 위해서는 이상적이지 않다. 따라서, TNFRSF의 보다 강력한 효능제(agonist) 분자에 대한 치료적 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 적어도 41BB(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 4(TNFRSF9) 및/또는 CD137))에 결합하는 다가 및 다중특이적 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 결합 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 용어 "41BB"의 사용은 이의 임의의 변화, 예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, 41-BB 및/또는 4-1BB를 포괄하도록 의도되고, 모든 변화는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 적어도 41BB에 결합하는 이들 분자는 본 명세서에서 "41BB-표적화 분자" 또는 "41BB-표적화 융합체" 또는 "41BB-표적화 단백질" 또는 "41BB-표적화 융합 폴리펩타이드" 또는 "41BB-표적화 융합 단백질"이라 지칭된다. 일부 실시형태에서, 41BB-표적화 분자는 다가 분자, 예를 들어, 다가 41BB-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 41BB-표적화 분자는 다중특이적 분자, 예를 들어, 다중특이적 41BB-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 41BB-표적화 분자는 다가 및 다중특이적 분자, 예를 들어, 다가 및 다중특이적 41BB-표적화 융합 단백질이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "융합 단백질" 또는 "융합 폴리펩타이드" 또는 "41BB-표적화 융합 단백질" 또는 "41BB-표적화 융합 폴리펩타이드"는 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다가 융합 단백질, 다중특이적 융합 단백질, 또는 다가 및 다중특이적 융합 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 개시내용의 임의의 융합 단백질 실시형태를 지칭한다.

[0007] 본 개시내용은 PD-L1, CD274, B7 동족체 1 및/또는 B7-H1이라고도 공지된, 적어도 예정 사멸 리간드 1(programmed death ligand 1: PDL1)에 결합하는 다가 및 다중특이적 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 용어 "PDL1"의 사용은 이의 임의의 변화, 예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, PD-L1 및/또는 PDL-1를 포괄하도록 의도되고, 모든 변화는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 적어도 PDL1에 결합하는 이들 분자는 본 명세서에서 "PDL1-표적화 분자" 또는 "PDL1-표적화 융합체" 또는 "PDL1-표적화 단백질" 또는 "PDL1-표적화 융합 폴리펩타이드" 또는 "PDL1-표적화 융합 단백질"이라 지칭된다. 일부 실시형태에서, PDL1-표적화 분자는 다가 분자, 예를 들어, 다가 PDL1-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, PDL1-표적화 분자는 다중특이적 분자, 예를 들어, 다중특이적 PDL1-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, PDL1-표적화 분자는 다가 및 다중특이적 분자, 예를 들어, 다가 및 다중특이적 PDL1-표적화 융합 단백질이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "융합 단백질" 또는 "융합 폴리펩타이드" 또는 "PDL1-표적화 융합 단백질" 또는 "PDL1-표적화 융합 폴리펩타이드"는 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다가 융합 단백질, 다중특이적 융합 단백질, 또는 다가 및 다중특이적 융합 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 개시내용의 임의의 융합 단백질 실시형태를 지칭한다.

[0008] 본 개시내용은 또한 적어도 PDL1 및 41BB에 결합하는 다가 및 다중특이적 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 적어도 PDL1에 결합하는 이들 분자는 본 명세서에서 "PDL1x41BB-표적화 분자" 또는 "PDL1x41BB-표적화 융합체" 또는 "PDL1x41BB-표적화 단백질" 또는 "PDL1x41BB-표적화 융합 폴리펩타이드" 또는 "PDL1x41BB-표적화 융합 단백질"이라 지칭된다. 일부 실시형태에서, PDL1x41BB-표적화 분자는 다가 분자, 예를 들어, 다가 PDL1x41BB-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, PDL1x41BB-표적화 분자는 다중특이적 분자, 예를 들어, 다중특이적 PDL1x41BB-표적화 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, PDL1x41BB-표적화 분자는 다가 및 다중특이적 분자, 예

를 들어, 다가 및 다중특이적 PDL1-표적화 융합 단백질이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "융합 단백질" 또는 "융합 폴리펩타이드" 또는 "PDL1x41BB-표적화 융합 단백질" 또는 "PDL1x41BB-표적화 융합 폴리펩타이드"는 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다가 융합 단백질, 다중특이적 융합 단백질, 또는 다가 및 다중특이적 융합 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 개시내용의 임의의 융합 단백질 실시형태를 지칭한다.

[0009] 일부 실시형태에서, 다가 및/또는 다중특이적 융합 단백질은 적어도 41BB에 결합한다. TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)의 구성원을 표적으로 하는 종래의 항체는 DR4, DR5, GITR 및 OX40에 대한 항체의 활성을 위해서 Fc-감마 수용체(FcγR)에 대한 필요성에 의해 입증된 바와 같이, 충분한 효능제 활성을 달성하기 위해서 외인성 가교결합을 필요로 하는 것으로 밝혀졌다(Ichikawa *et al* 2001 al Nat. Med. 7, 954-960, Li *et al* 2008 Drug Dev. Res. 69, 69-82; Pukac et al 2005 Br. J. Cancer 92, 1430-1441; Yanda *et al* 2008 Ann. Oncol. 19, 1060-1067; Yang *et al* 2007 Cancer Lett. 251:146-157; Bulliard *et al* 2013 JEM 210(9): 1685; Bulliard *et al* 2014 Immunol and Cell Biol 92: 475-480). FcγR를 통한 가교결합에 더하여, 올리고머 리간드 또는 항체 결합체(예를 들어, 단백질 A 및 2차 항체)의 첨가를 비롯한 다른 외인성 작용제가 항-TNFRSF 항체 클러스터링 및 하류 신호전달을 향상시키는 것으로 입증되었다. 예를 들어, DR5 리간드 TRAIL의 첨가는 항-DR5 항체의 세포자멸(apoptosis) 유발 능력을 향상시켰다(Graves *et al* 2014 Cancer Cell 26: 177-189). 이러한 발견은 이량체를 초과하는 TNFRSF의 클러스터링에 대한 필요성을 시사한다.

[0010] 본 개시내용은 2개 이상의 TNFRSF 결합 도메인(TBD)을 포함하고, 여기서 적어도 하나의 TBD는 41BB에 결합하는 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 신생물의 치료에서 유용성을 갖는다.

[0011] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 2개 이상의 상이한 TBD를 갖고, 여기서 각각의 TBD는 41BB에 결합한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 다수의 카피를 함유한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 적어도 2개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 적어도 3개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 적어도 4개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 적어도 5개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 적어도 6개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD의 6개 이상의 카피를 함유한다.

[0012] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 41BB 및 제2 TNFRSF 구성원, 예를 들어 GITR, OX40, CD27, TNFR2 및/또는 CD40에 결합한다. 이들 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 면역 세포를 조절하고, 이는 향상된 종양 파괴로 이어진다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 염증성 병태의 치료에서 유용성을 갖는다. 이들 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 면역 세포를 조절하고, 이는 염증성 인설트(insult)의 감소로 이어진다. 예를 들어, TNFR2를 특이적으로 효능작용하는 것은 Treg 증식을 향상시킬 수 있고, 이는 면역 억제로 이어진다.

[0013] 본 개시내용의 융합 단백질은 비-가교결합된 2가 항체와 비교할 때 TNFRSF 구성원의 향상된 클러스터링을 가능하게 할 수 있다. 본 개시내용의 융합 단백질에 의해서 매개된 TNFRSF 구성원의 향상된 클러스터링은 비-가교결합된 2가 항체와 비교할 때 향상된 TNFRSF-의존적인 신호전달을 유도한다. 대부분의 실시형태에서, 융합 단백질은 2개 초과, 예를 들어, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 TBD를 혼입할 것이다.

[0014] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 TBD 및 제2 항원에 대해서 지향되는 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, 제2 항원에 대한 결합은 추가적인 가교결합 기능을 제공할 수 있고, TNFRSF 활성화는 1개 또는 2개의 TBD 만으로서 달성될 수 있다. 이들 실시형태에서, TNFRSF 신호전달은 제2 항원의 존재에 의해서 향상 및 집중된다. 이들 다중특이적 TBD 함유 융합 단백질은 주어진 TNFRSF 구성원의 조건부 신호전달을 달성하기 위한 유용한 수단이다.

[0015] 이들 실시형태에서, TBD에 의한 TNFRSF 구성원에 대한 결합은 제2 항원이 공동-관여하지 않는 한 최소 신호전달을 유도한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PD-L1에 결합할 수 있고, 41BB-의존적인 신호전달은 융합 단백질이 PD-L1 발현 세포에 결합한 경우 상당히 향상된다. 또 다른 예에서, 예를 들어, 본 개시내용의 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 폴레이트 수용체 알파(FRα)에 결합할 수 있고, 41BB-의존적인 신호전달은 융합 단백질이 FRα 발현 세포에 결합한 경우 상당히 향상된다.

[0016] 본 개시내용은 41BB에 특이적으로 결합하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리

펩타이드는 항체 또는 scFv, Fab, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR} 또는 VHH를 비롯한 항체 단편으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 인간 또는 인간화 sdAb이다. sdAb 단편은 VHH, V_{NAR}, 조작된 VH 또는 VK 도메인으로부터 유래될 수 있다. VHH는 낙타류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. V_{NAR}은 연골 어류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. 계면 공학 및 특정 생식계열 패밀리의 선택을 비롯하여, 종래의 이종이량체 VH 및 VK 도메인으로부터 단량체 sdAb를 생성하기 위한 다양한 방법이 수행되었다. 다른 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀(darpin)), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0020] 본 개시내용은 2개 이상의 결합 도메인(BD)을 포함하고, 여기서 적어도 하나의 BD는 PDL1에 결합하는 다가 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 신생물의 치료에서 유용성을 갖는다.

[0021] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 2개 이상의 상이한 BD를 갖고, 여기서 각각의 BD는 PDL1에 결합한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 다수의 카피를 함유한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 적어도 2개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 적어도 3개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 적어도 4개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 적어도 5개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 적어도 6개의 카피를 함유한다. 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 BD의 6개 이상의 카피를 함유한다.

[0022] 본 개시내용은 41BB에 특이적으로 결합하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 항체 또는 scFv, Fab, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR} 또는 VHH를 비롯한 항체 단편으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 인간 또는 인간화 sdAb이다. sdAb 단편은 VHH, V_{NAR}, 조작된 VH 또는 VK 도메인으로부터 유래될 수 있다. VHH는 낙타류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. V_{NAR}은 연골 어류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. 계면 공학 및 특정 생식계열 패밀리의 선택을 비롯하여, 종래의 이종이량체 VH 및 VK 도메인으로부터 단량체 sdAb를 생성하기 위한 다양한 방법이 수행되었다. 다른 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0023] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 적어도 41BB 및 PDL1에 특이적으로 결합하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드에서 각각의 결합 도메인(BD)은 항체 또는 scFv, Fab, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR}, 또는 VHH를 비롯한 항체 단편으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 각각의 BD는 인간 또는 인간화 sdAb이다. sdAb 단편은 VHH, V_{NAR}, 조작된 VH 또는 VK 도메인으로부터 유래될 수 있다. VHH는 낙타류 중 쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. V_{NAR}은 연골 어류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. 계면 공학 및 특정 생식계열 패밀리의 선택을 비롯하여, 종래의 이종이량체 VH 및 VK 도메인으로부터 단량체 sdAb를 생성하기 위한 다양한 방법이 수행되었다. 다른 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0027] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 4B11에 결합하는 제1 아미노산 서열, 및 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 제2 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 4B11에 결합하는 제1 아미노산 서열, 및 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 제2 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 4B11에 결합하는 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 제1 아미노산 서열, 및 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 제2 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 4B11에 결합하는 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 제1 아미노산 서열, 및 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1에 결합하는 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 제2 아미노산 서열을 포함한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 단리된 폴리펩타이드는 (i) 4B11에 결합하고, 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하는 제1 아미노산 서열; 및 (ii) PDL1에 결합하고, 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 제2 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 결합 도메인(BD), 예를 들어 41BB-결합 도메인 및/또는 PDL1-결합 도메인은

항체 또는 scFv, Fabs, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR}, 또는 VHH를 비롯한 항체 단편으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, BD는 인간 또는 인간화 sdAb이다. sdAb 단편은 VHH, V_{NAR}, 조작된 VH 또는 VK 도메인으로부터 유래될 수 있다. VHH는 낙타류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. V_{NAR}은 연골 어류 중쇄 단독 항체로부터 생성될 수 있다. 계면 공학 및 특정 생식계열 패밀리의 선택을 비롯하여, 종래의 이종이량체 VH 및 VK 도메인으로부터 단량체 sdAb를 생성하기 위한 다양한 방법이 수행되었다. 다른 실시형태에서, BD는 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0033] 일반적으로, 본 개시내용의 융합 단백질은 링커 폴리펩타이드를 통해서 작동 가능하게 연결된 적어도 2개 이상의 BD로 이루어진다. 본 개시내용의 융합체 내에서 특이적 BD로서의 SdAb 단편의 사용은 다수의 이중/다중특이적 항체 접근법에서 공통적인 중쇄:경쇄 잘못 짝지움 문제를 회피하는 이익을 갖는다. 또한, 본 개시내용의 융합 단백질은 다수의 이중특이적 항체가 필요로 하는 긴 링커의 사용을 회피한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 BD 모두는 주어진 TNFRSF 구성원 상의 동일한 에피토프를 인식하는 TBD이다. 예를 들어, 본 개시내용의 융합 단백질은 41BB에 대해서 동일한 특이성을 갖는 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 TBD를 혼입할 수 있다. 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 주어진 TNFRSF 구성원 상의 별개의 에피토프를 인식하는 TBD를 혼입한다. 예를 들어, 본 개시내용의 융합 단백질은 41BB 상의 다양한 에피토프에 대해서 별개의 인식 특이성을 갖는 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 TBD를 혼입할 수 있다. 이들 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 특정 TNFRSF 구성원의 별개의 영역을 표적으로 하는 다수의 TBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, TBD는 동일한 TNFRSF 구성원 상의 상이한 에피토프를 인식할 수 있거나 또는 별개의 TNFRSF 구성원 상의 에피토프를 인식할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 GITR 및 41BB 또는 OX40 및 41BB, 또는 CD27 및 41BB에 결합하는 TBD를 혼입한 다중특이적 융합 단백질을 제공한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하는 이중특이적 분자이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 제2 결합 도메인(BD2)에 작동 가능하게 연결된, 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB-표적화 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 PDL1에 특이적으로 결합하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 PDL1에 특이적으로 결합하고, 서열번호 126 내지 408로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하는 이중특이적 분자이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 융합 단백질은 PDL1에 결합하는 제2 결합 도메인(BD2)에 작동 가능하게 연결된, 서열번호 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB-표적화 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 PDL1에 특이적으로 결합하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, BD2는 PDL1에 특이적으로 결합하고, 서열번호 126 내지 408로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하는 이중특이적 분자이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 융합 단백질은 41BB에 결합하는 제2 TBD(TBD2)에 작동 가능하게 연결된, 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 41BB에 특이적으로 결합하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 41BB에 특이적으로 결합하고, 서열번호 84 내지 99로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하는 이중특이적 분자이다. 일부 실시

형태에서, 이중특이적 융합 단백질은 41BB에 결합하는 제2 TBD(TBD2)에 작동 가능하게 연결된, 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 PDL1-표적화 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 41BB에 특이적으로 결합하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 41BB-표적화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, TBD2는 41BB에 특이적으로 결합하고, 서열번호 84 내지 99로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하고, 서열번호 448 내지 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 이중특이적 분자이다.

[0040] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질은 41BB 및 PDL1을 표적으로 하고, 서열번호 448 내지 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 이중특이적 분자이다.

[0041] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 BD 모두는 주어진 PDL1 상의 동일한 에피토프를 인식한다. 예를 들어, 본 개시내용의 융합 단백질은 PDL1에 대해서 동일한 특이성을 갖는 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 BD를 혼입할 수 있다. 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 주어진 PDL1 상의 상이한 에피토프를 인식하는 BD를 혼입한다. 예를 들어, 본 개시내용의 융합 단백질은 PDL1 상의 다양한 에피토프에 대해서 별개의 인식 특이성을 갖는 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 BD를 혼입할 수 있다. 이들 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 PDL1의 별개의 영역을 표적으로 하는 다수의 BD를 함유한다. 일부 실시형태에서, BD는 PDL1 상의 상이한 에피토프를 인식할 수 있다.

[0042] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 단일 폴리펩타이드로 구성된다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 하나를 초과하는 폴리펩타이드로 구성된다. 예를 들어, 여기서 비대칭 융합 단백질을 작제하도록 이종이량체화 도메인이 융합 단백질에 혼입된다. 예를 들어, 면역글로불린 Fc 영역이 융합 단백질에 혼입된 경우, CH3 도메인이 동종이량체화 도메인으로서 사용될 수 있거나, 또는 이종이량체화를 가능하게 하도록 CH3 이량체 계면 영역이 돌연변이화될 수 있다.

[0043] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 BD 반대 단부를 함유한다. 예를 들어, BD는 융합 단백질의 아미노-말단(N-말단) 및 융합 단백질의 카복시-말단(C-말단) 둘 모두 상에 위치된다. 다른 실시형태에서, TBD 전부는 융합 단백질의 동일한 단부 상에 존재한다. 예를 들어, BD는 융합 단백질의 아미노- 또는 카복시-말단 부분 중 하나 상에 존재한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 링커 폴리펩타이드는 면역글로불린 Fc 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG1 하위부류, IgG2 하위부류, IgG3 하위부류, 및 IgG4 하위부류로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 아이소타입이다.

[0045] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 영역 또는 이의 면역학적 활성 단편은 IgG 아이소타입이다. 예를 들어, 융합 단백질의 면역글로불린 Fc 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 하위부류이다.

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열번호 1)

[0046]

[0047] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 영역 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG1 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 융합 단백질의 글리코실화를 예방하기 위해서 아미노산 Asn297(서열번호 1 내지 4에서의 상자표시, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Asn297Ala(N297A) 또는 Asn297Asp(N297D)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용을 변경하도록 아미노산 Leu235(서열번호 1에서의 볼드체, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Leu235Glu(L235E) 또는 Leu235Ala(L235A)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용을 변경하도록 아미노산

Leu234(서열번호 1에서의 볼드체, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Leu234Ala(L234A)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용을 변경하도록 아미노산 Leu234(상자표시, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Leu235Glu(L235E)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 아미노산 234 및 235 둘 모두에서 변경된다(예를 들어, Leu234Ala 및 Leu235Ala(L234A/L235A) 또는 Leu234Val 및 Leu235Ala(L234V/L235A)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해서 하기 위치 중 하나 이상에서 아미노산이 결여된다: Glu233(E233, 서열번호 1에서의 볼드체), Leu234(L234), 또는 Leu235(L235). 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해서 Gly235에서 변경된다. 예를 들어, 여기서 Gly235이 융합 단백질로부터 결실된다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 CD32A와의 상호작용을 향상시키기 위해서 아미노산 Gly236(서열번호 1에서의 상자표시)에서 변형된다(예를 들어, Gly236Ala (G236A)). 일부 실시형태에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 Lys447가 결여되어 있다(문헌[*Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest*]의 EU 인덱스).

[0049] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해서 하기 위치 중 하나 이상에서 변형된다: Leu 234(L234), Leu235(L235), Asp265(D265), Asp270(D270), Ser298(S298), Asn297(N297), Asn325(N325) 또는 Ala327(A327). 예를 들어, Leu 234Ala(L234A), Leu235Ala(L235A), Asp265Asn(D265N), Asp270Asn(D270N), Ser298Asn(S298N), Asn297Ala(N297A), Asn325Glu(N325E) 또는 Ala327Ser(A327S). 바람직한 실시형태에서, 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합에 최소한의 영향을 주면서, Fc 영역 내에서의 변형은 Fc-수용체-감마 수용체에 대한 결합을 감소시킨다.

[0050] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해서 하기 위치 중 하나 이상에서 아미노산이 결여된다: Glu233(E233), Leu234(L234), 또는 Leu235(L235). 이들 실시형태에서, 이들 3개의 아미노산의 Fc 결실은 보체 단백질 C1q 결합을 감소시킨다. 이러한 변형된 Fc 영역 폴리펩타이드는 본 명세서에서 "Fc 결실" 폴리펩타이드라 지칭된다.

PAPGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
HNHYTQKSLS LSPGK (서열번호 2)

[0051]

[0052] 일부 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 영역 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG1 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 면역글로불린 Fc 영역 또는 면역학적 활성 단편은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG2 하위부류이다.

PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD
GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA
PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDISVE
WESNGQPENN YKTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE
ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호 3)

[0054]

[0055] 일부 실시형태에서, 융합체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 3의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG2 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0056] 일부 실시형태에서, 인간 IgG2 Fc 영역은 항체의 글리코실화를 예방하기 위해서 아미노산 Asn297(서열번호 1, 3, 4, 및 5에서의 상자표시)에서 변형된다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 일부 실시형태에서, 인간 IgG2 Fc 영역은 서열번호 3의 잔기 217에 상응하는, Lys447가 결여되어 있다(문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest]의 EU 인덱스).

[0057] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 면역글로불린 Fc 영역 또는 면역학적 활성 단편은 하기 아미노산 서열을 갖

는 인간 IgG3 하위부류이다.

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFKWYV
DGVEVHNAKT KPREEQYNST FRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESSGQPEN NYNTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNIFSCSVMH
EALHNRFTQK SLSLSPGK (서열번호 4)

[0058]

[0059] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG3 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0060] 일부 실시형태에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 항체의 글리코실화를 예방하기 위해서 아미노산 Asn297(서열번호 1 내지 4에서의 상자표시, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 일부 실시형태에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 반감기를 연장시키기 위해서 아미노산 435(R435H, 서열번호 3에서의 상자표시)에서 변형된다(예를 들어, Arg435His). 일부 실시형태에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 서열번호 4의 잔기 218에 상응하는, Lys447가 결여되어 있다(문헌[*Kabat et al* 1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*]의 EU 인덱스).

[0061] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 면역글로불린 Fc 영역 또는 면역학적 활성 단편은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 하위부류이다.

PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV
DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH
EALHNHYTQK SLSLSLGK (서열번호 5)

[0062]

[0063] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 5의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG4 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0064] 다른 실시형태에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용을 변경시키기 위해서 아미노산 235에서 변형된다(예를 들어, Leu235Glu(L235E)). 일부 실시형태에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 항체의 글리코실화를 예방하기 위해서 아미노산 Asn297(서열번호 1 내지 4에서의 상자표시, 카바트 넘버링)에서 변형된다(예를 들어, Asn297Ala(N297A)). 일부 실시형태에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 서열번호 5의 잔기 218에 상응하는, Lys447가 결여되어 있다(문헌[*Kabat et al* 1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*]의 EU 인덱스).

[0065] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 면역글로불린 Fc 영역 또는 면역학적 활성 단편은 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 아이소타입이다.

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV
DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH
EALHNHYTQK SLSLSLGK (서열번호 6)

[0066]

[0067] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG4 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0068] 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 영역 FcRn 결합을 향상시키기 위해서 변형된다. FcRn에 대한 결합을 향상시키는 Fc 돌연변이의 예는 Met252Tyr, Ser254Thr, Thr256Glu(각각 M252Y, S254T, T256E)(카바트 넘버링, Dall'Acqua et al 2006, J. Biol Chem Vol. 281(33) 23514-23524), Met428Leu 및 Asn434Ser(M428L,

N434S)(Zalevsky et al 2010 Nature Biotech, Vol. 28(2) 157-159), 또는 Met252Ile, Thr256Asp, Met428Leu (각각 M252I, T256D, M428L), (문헌[*Kabat et al* 1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*]의 EU 인덱스)이다. Met252는 서열번호 1, 4, 및 5에서의 잔기 23 및 서열번호 3에서의 잔기 22에 상응한다. Ser254는 서열번호 1, 4, 및 5에서의 잔기 25 및 서열번호 3에서의 잔기 24에 상응한다. Thr256는 서열번호 1, 4, 및 5에서의 잔기 27 및 서열번호 3에서의 잔기 26에 상응한다. Met428은 서열번호 1, 4, 및 5에서의 잔기 199 및 서열번호 3에서의 잔기 198에 상응한다. Asn434는 서열번호 1, 4, 및 5에서의 잔기 205 및 서열번호 3에서의 잔기 204에 상응한다. 본 개시내용의 융합 단백질이 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시형태에서, Fc 폴리펩타이드는 돌연변이화되거나 변형된다. 이들 실시형태에서, 돌연변이화되거나 변형된 Fc 폴리펩타이드는 하기 돌연변이를 포함한다: 카바트 넘버링 시스템을 사용하여 Met252Tyr 및 Met428Leu(M252Y, M428L).

[0069] 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 영역은 항체-독립적인 세포 세포독성(ADCC) 및/또는 보체-독립적인 세포독성(CDC)을 변경하기 위해서 변형된다(예를 들어, 문헌[Natsume et al., 2008 Cancer Res, 68(10): 3863-72]; [Idusogie et al., 2001 J Immunol, 166(4): 2571-5]; [Moore et al., 2010 mAbs, 2(2): 181-189]; [Lazar et al., 2006 PNAS, 103(11): 4005-4010], [Shields et al., 2001 JBC, 276(9): 6591-6604]; [Stavenhagen et al., 2007 Cancer Res, 67(18): 8882-8890]; [Stavenhagen et al., 2008 Advan. Enzyme Regul., 48: 152-164]; [Alegre et al, 1992 J Immunol, 148: 3461-3468]; [Reviewed in Kaneko and Niwa, 2011 Biodrugs, 25(1):1-11]에 기술된 아미노산 변형). ADCC를 향상시키는 돌연변이의 예는 Ser239 및 Ile332에서의 변형, 예를 들어 Ser239Asp 및 Ile332Glu(S239D, I332E)를 포함한다. CDC를 향상시키는 돌연변이의 예는 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 97 및 서열번호 2의 잔기 96에 상응하는 Lys326에서의 변형, 및 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 104 및 서열번호 3의 잔기 103에 상응하는 Glu333에서의 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서 Fc 영역은 이들 위치, 예를 들어 Lys326Ala 및/또는 Glu333Ala(K326A 및 E333A) 중 하나 또는 둘 모두에서 변형된다.

[0070] 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 영역은 이종이량체화를 유도하기 위해서 변형된다. 예를 들어, 보다 큰 부피의 아미노산, 예를 들어 Trp로 대체되어 Thr366에서 CH3 도메인 내에 아미노산 변형을 갖는 것(T366W)은 위치 Thr366(이것은 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 137 및 서열번호 3의 잔기 136에 상응함), Leu368(이것은 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 139 및 서열번호 2의 잔기 138에 상응함), 및 Tyr407(이것은 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 178 및 서열번호 3의 잔기 177에 상응함)에서의 보다 작은 부피의 아미노산으로의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 도메인과 우선적으로 쌍을 이룰 수 있다(예를 들어, 각각 Ser, Ala 및 Val(T366S/L368A/Y407V)). CH3 변형을 통한 이종이량체화는 다이설파이드 결합의 도입에 의해서, 예를 들어, Ser354(이것은 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 125 및 서열번호 3의 잔기 124에 상응함)를 Cys(S354C)으로, 반대 CH3 도메인 상에서 Tyr349(이것은 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 120 및 서열번호 3의 잔기 119에 상응함)를 Cys(Y349C)로 변화시킴으로써 추가로 안정화될 수 있다(Reviewed in Carter, 2001 Journal of Immunological Methods, 248: 7-15). 이들 실시형태 중 일부에서, Fc 영역은 단백질-A 결합을 예방하여, 이종이량체 융합 단백질의 보다 효율적인 정제를 가능하게 하도록 이종이량체의 하나의 구성원 상의 단백질-A 결합 부위에서 변형될 수 잇다. 이러한 결합 부위 내에서의 예시적인 변형은 Ile253, 예를 들어 Ile253Arg(I253R)이며, 이는 서열번호 1, 4, 및 5의 잔기 24 및 서열번호 3의 잔기 23에 상응한다. 예를 들어, I253R 변형은 T366S/L368A/Y407V 변형 또는 T366W 변형 중 어느 하나와 조합될 수 있다. T366S/L368A/Y407V 변형된 Fc는 동종이량체를 형성할 수 있는데, 이는 T336W 변형된 Fc의 경우에 존재하는 것처럼 이량체화 계면의 입체적 폐쇄가 존재하지 않기 때문이다. 따라서, 일부 실시형태에서, I253R 변형은 형성될 수 있는 임의의 동종이량체 Fc의 정제를 허용하지 않기 위해서 T366S/L368A/Y407V 변형된 Fc와 조합된다.

[0071] 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 영역은 이량체화를 예방하기 위해서 변형된다. 이들 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 단량체이다. 예를 들어, 잔기 Thr366에서의 하전된 잔기로의 변형, 예를 들어, Thr366Lys, Thr366Arg, Thr366Asp, 또는 Thr366Glu(각각 T366K, T366R, T366D, 또는 T366E)는 CH3-CH3 이량체화를 예방한다.

[0072] 일부 실시형태에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해서 하기 위치 중 하나 이상에서 변형된다: Leu 234(L234), Leu235(L235), Asp265(D265), Asp270(D270), Ser298(S298), Asn297(N297), Asn325(N325) 또는 Ala327(A327). 예를 들어, Leu 234Ala(L234A), Leu235Ala(L235A), Asp265Asn(D265N), Asp270Asn(D270N), Ser298Asn(S298N), Asn297Ala(N297A), Asn325Glu(N325E) 또는 Ala327Ser(A327S). 바람직한 실시형태에서, 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합에 최소한의 영향을 주면서, Fc 영역 내에서의 변형은 Fc-수용체-감마 수용체에 대한 결합을 감소시킨다.

[0073] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 면역글로불린 힌지 영역으로부터 유래된 폴리펩타이드를 함유한다. 힌지 영

역은 인간 IgG 하위부류 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 EPKSSDKTHTCPPC(서열번호 7)의 서열을 갖는 변형된 IgG1 힌지를 함유할 수 있고, 여기서 경쇄의 C-말단 시스테인과 다이설파이드를 형성하는 Cys220에서 세린으로 돌연변이된다(예를 들어, Cys220Ser(C220S)). 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 서열 DKTHTCPPC(서열번호 8)을 갖는 절두된 힌지를 함유한다.

[0074] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 서열 ESKYGPPCPPC(서열번호 9)를 갖는, 가닥 교환을 예방 또는 감소시키기 위해서 변형된 IgG4로부터의 변형된 힌지를 갖는다(예를 들어, Ser228Pro(S228P)). 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 하나 이상의 링커 폴리펩타이드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 링커 폴리펩타이드 및 힌지 폴리펩타이드를 함유한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 N297에서 N-연결된 글리칸-쇄에 부착된 푸코스가 결여되거나 감소된다. FUT8 결핍 세포주에서의 생산; 포유동물 세포 배양 배지에 대한 저해제, 예를 들어 카스타노스퍼민, 2-데옥시-푸코스, 2-플루로푸코스의 첨가; 자연적으로 감소된 푸코실화 경로 및 생산 세포주의 대사 조작을 갖는 생산 세포주의 사용을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 푸코실화를 예방하기 위한 많은 방법이 있다.

[0076] 일부 실시형태에서, 단일 도메인 항체, VHH, 또는 인간화된 단일 도메인 항체, 또는 인간 단일 도메인 항체는 인간에서 발견되는 미리-존재하는 항체에 의한 인식을 제거하도록 조작된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 단일 도메인 항체는 위치 Leu11에서의 돌연변이, 예를 들어 Leu11Glu(L11E) 또는 Leu11Lys(L11K)에 의해서 변형된다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 단일 도메인 항체는 카복시-말단 영역에서의 변화에 의해서 변형되고, 예를 들어 말단 서열은 GQGTLVTVKPGG(서열번호 14) 또는 GQGTLVTVEPGG(서열번호 15) 또는 이의 변형으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 단일 도메인 항체는 위치 11의 돌연변이에 의해서 그리고 카복시-말단 영역에서의 변화에 의해서 변형된다.

[0077] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질의 BD는 아미노산 링커를 통해서 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 이들 링커는 본 명세서에서 GS-링커라 지정된, 아미노산 글리신 및 세린으로 주로 구성된다. 본 개시내용의 융합 단백질의 GS-링커는 다양한 길이, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0078] 일부 실시형태에서, GS-링커는 GGSGGS로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 즉, $(GGS)_2$(서열번호 10); GGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_3$(서열번호 11); GGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_4$(서열번호 12); 및 GGSGGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_5$(서열번호 13)를 포함한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 다가 결합 융합 단백질은 4가이다. 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: BD-링커-BD-링커-힌지-Fc. 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: BD-링커-힌지-Fc-링커-BD.

[0080] 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질의 BD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질의 각각의 BD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임). 일부 실시형태에서, 4가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임).

[0081] 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 4가이다. 일부 실시형태에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: TBD-링커-TBD-링커-힌지-Fc. 일부 실시형태에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: TBD-링커-힌지-Fc-링커-TBD.

[0082] 일부 실시형태에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질의 각각의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임). 일부 실시형태에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임).

[0083] 일부 실시형태에서, GS-링커는 GGSGGS로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 즉, $(GGS)_2$(서열번호 10); GGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_3$(서열번호 11); GGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_4$(서열번호 12); 및 GGSGGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_5$(서열번호 13)를 포함한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 다가 융합 단백질은 6가이다. 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: BD-링커-TBD-링커-BD-링커-힌지-Fc. 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: BD-링커-BD-링커-힌지-Fc-링커-BD, 또는 BD-링커-힌지-Fc-링커-BD-링커-BD.

[0085] 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질의 BD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질의 각각의 BD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임). 일부 실시형태에서, 6가 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH, 또는 VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH-링커-VHH(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임).

[0086] 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 6가이다. 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-힌지-Fc. 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: TBD-링커-TBD-링커-힌지-Fc-링커-TBD, 또는 TBD-링커-힌지-Fc-링커-TBD-링커-TBD.

[0087] 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질의 각각의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임). 일부 실시형태에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 하기 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH, 또는 VHH-링커-힌지-Fc-링커-VHH-링커-VHH(여기서 VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열임).

[0088] 일부 실시형태에서, 다가 융합 단백질은 Fc 영역이 결여되어 있다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 4가이고, 다음 구조 BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD-링커를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 5가이고, 다음 구조 BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 6가이고, 다음 구조 BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD-링커-BD를 갖는다.

[0089] 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 Fc 영역이 결여되어 있다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 4가이고, 하기 구조 TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 5가이고, 다음 구조 TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 6가이고, 다음 구조 TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD-링커-TBD를 갖는다.

[0090] 일부 실시형태에서, 다가 융합 단백질의 BD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다가 융합 단백질은 Fc 영역이 결여되어 있다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 4가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 5가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, 융합 단백질은 6가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH를 갖는다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열이다.

[0091] 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 Fc 영역이 결여되어 있다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 4가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 5가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH를 갖는다. 이들 실시형태 중 일부에서, TNFRSF 결합 융합 단백질은 6가이고, 다음 구조 VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-VHH를 갖는다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, VHH는 인간화 또는 완전 인간 VHH 서열이다.

[0092] 일부 실시형태에서, GS-링커는 GGSGGS로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 즉, $(GGS)_2$(서열번호 10); GGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_3$(서열번호 11); GGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_4$(서열번호 12); 및 GGSGGSGGSGGSGGS, 즉, $(GGS)_5$(서열번호 13)를 포함한다.

[0093] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 TBD 및 제2 항원에 대해서 지향되는 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 TBD에 대해서 분자 내의 다수의 위치에 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 N-말단 TBD에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 TBD에 대한 C-말단에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 TBD를 함유하는 제1 폴리

펩타이드와 회합된 별개의 폴리펩타이드 상에 위치된다.

[0094] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 항-41BB 결합 도메인 및 제2 항원에 대해서 지향되는 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-41BB 결합 도메인에 대해서 분자 내의 다수의 위치에 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-41BB 결합 도메인에 대한 N-말단에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-41BB 결합 도메인 대한 C-말단에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-41BB 결합 도메인을 함유하는 제1 폴리펩타이드와 회합된 별개의 폴리펩타이드 상에 위치된다.

[0095] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 항-PDL1 결합 도메인 및 제2 항원에 대해서 지향되는 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-PDL1 결합 도메인에 대해서 분자 내의 다수의 위치에 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-PDL1 결합 도메인에 대한 N-말단에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-PDL1 결합 도메인 대한 C-말단에 위치된다. 다른 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항-PDL1 결합 도메인을 함유하는 제1 폴리펩타이드와 회합된 별개의 폴리펩타이드 상에 위치된다.

[0096] 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 TBD는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 TBD는 항체 가변 중(VH)쇄 및 가변 경(VL)쇄 영역으로 구성된다. 일부 실시형태에서, TBD의 VH 및 VL은 링커 영역을 통해서 연결된 단일 쇄 가변 단편(scFv)으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, TBD의 VH 및 VL은 불변 중쇄 1(CH1) 도메인 및 불변 경쇄(CL) 도메인을 통해서 회합된 FAB 단편으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, 비-항체 이종이량체화 도메인을 사용하여 TBD의 VH 및 VL의 적절한 회합을 가능하게 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 TBD는 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0097] 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 TBD는 41BB에 결합하는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 항-41BB 결합 도메인은 항체 가변 중(VH)쇄 및 가변 경(VL)쇄 영역으로 구성된다. 일부 실시형태에서, 항-41BB 결합 도메인의 VH 및 VL은 링커 영역을 통해서 연결된 단일 쇄 가변 단편(scFv)으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, 항-41BB 결합 도메인의 VH 및 VL은 불변 중쇄 1(CH1) 도메인 및 불변 경쇄(CL) 도메인을 통해서 회합된 Fab 단편으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, 비-항체 이종이량체화 도메인을 사용하여 항-41BB 결합 도메인의 VH 및 VL의 적절한 회합을 가능하게 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 항-41BB 결합 도메인은 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0098] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질 내의 결합 도메인은 PDL1에 결합하는 단일 도메인 항체 또는 VHH이다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질 내의 항-PDL1 결합 도메인은 항체 가변 중(VH)쇄 및 가변 경(VL)쇄 영역으로 구성된다. 일부 실시형태에서, 항-PDL1 결합 도메인의 VH 및 VL은 링커 영역을 통해서 연결된 단일 쇄 가변 단편(scFv)으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, 항-PDL1 결합 도메인의 VH 및 VL은 불변 중쇄 1(CH1) 도메인 및 불변 경쇄(CL) 도메인을 통해서 회합된 Fab 단편으로서 포맷팅된다. 일부 실시형태에서, 비-항체 이종이량체화 도메인을 사용하여 항-PDL1 결합 도메인의 VH 및 VL의 적절한 회합을 가능하게 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질 내의 항-PDL1 결합 도메인은 비-항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 비제한적으로 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀), 아비머, 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머로부터 유래된다.

[0099] 일부 실시형태에서, 다중특이적 TNFRSF 결합 융합 단백질의 항-41BB 결합 도메인은 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0100] 일부 실시형태에서, 다중특이적 융합 단백질의 항-PDL1 결합 도메인은 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0101] 이들 실시형태 중 임의의 것에서, 이중특이적 항체 또는 이의 항원-단편은 비제한적인 예의 방식으로 항체 단편을 기반으로 하는 포맷, 예컨대, 예를 들어, X-링크 Fab, 가교-결합된 Fab 단편; tascFv/BiTE, 탠덤-scFv/이중특이적 T 세포 인게이저(Engager); Db, 다이아바디; taDb, 탠덤 다이아바디; Fc-융합체를 기반으로 하는 포맷, 예컨대, 예를 들어, Db-Fc, 다이아바디-Fc 융합체; taDb-Fc 융합체, 탠덤 다이아바디-Fc 융합체; taDb-CH3, 탠

덤 다이아바디-CH3 융합체; (scFv)4-Fc, 테트라 scFv-Fc 융합체; DVD-Ig, 이중 가변 도메인 면역글로불린; IgG 포맷, 예컨대, 예를 들어, 노브-홀(knob-hole) 및 SEED, 가닥 교환 조작된 도메인; CrossMab, 중쇄 및 경쇄 도메인 교환과 조합된 노브-홀; bsAb, 쿼드로마(quadroma) 유래된 이중특이적 항체; sdAb, 단일 도메인 기반 항체; 및 카파-람다 본체, 예컨대 PCT 공개 번호 제WO 2012/023053호에 기술된 것을 비롯한, 관련 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 이중특이적 포맷일 수 있다.

[0102] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0104] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0105] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 BD는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 BD는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0107] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 BD는 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0108] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 16, 20, 23, 25, 29, 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 적어도 하나의 BD는 서열번호 100, 104, 108, 112, 114, 116, 및 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 33, 39, 33 내지 41, 43, 45 내지 47, 49, 51, 53, 54, 56, 58 내지 60, 62, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 내지 83으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 적어도 하나의 BD는 서열번호 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0110] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 적어도 하나의 TBD는 서열번호 17, 21, 26, 30, 50, 65 및 69로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열번호 18, 27, 31, 42, 44, 48, 52, 61, 63, 71, 73, 75, 77 및 79로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열번호 19, 22, 24, 28, 32, 55 및 57로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하고; 적어도 하나의 BD는 서열번호 101, 105, 및 109로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열번호 102, 106, 110 및 117로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열번호 103, 107, 111, 113, 115 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1은 본 개시내용의 예시적인 다가 및 다중특이적 융합 단백질의 개략도.

도 2A 및 2B는 재조합 인간 41BB(도 2A) 또는 cyno 41BB(도 2B)에 결합하는 41BB 단일 도메인 항체(sdAb)의 능력을 입증한 그래프 쌍. 결합은 ELISA에 의해서 평가되었는데, 여기서 재조합 41BB-mFc 단백질은 메디소프(Medisorp) 96 웰 플레이트 상에 고정되어 있다.

도 3은 세포 표면 41BB에 결합하는 41BB 단일 도메인 항체(sdAb)의 능력을 입증한 그래프. 결합은 41BB 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가되었고, 데이터는 중간 형광 강도로서 나타낸다.

도 4는 시노몰거스 원숭이(cynomolgus monkey) 41BB에 결합하는 41BB 단일 도메인 항체, RH3 및 4H04의 능력을 입증한 그래프. 결합은 ELISA에 의해서 평가되었는데, 여기서 재조합 41BB-mFc 단백질은 메디소프 96 웰 플레이트 상에 고정되어 있다.

도 5는 41BB와 41BBL 간의 상호작용을 차단하는 41BB 단일 도메인 항체(VHH)의 능력을 입증한 그래프. RH3을 제외한, 시험된 모든 단일 도메인 항체는 41BB와 41BBL 간의 상호작용을 차단한다. 차단은 재조합 41BB 융합 단백질 및 41BB 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가되었고, 데이터는 중간 형광 강도로서 나타낸다.

도 6은 외인성 가교결합 항-인간 IgG 항체와 추가로 클러스터링되지 않는 한 41BB 신호전달을 유도하는 종래의 2가 항-41BB 항체 PF-05082566의 무능력을 입증한 그래프. 41BB 신호전달은 41BB를 발현하는 NF-kB 리포터 293 세포주를 사용하여 모니터링하였다.

도 7A 및 7B는 세포 표면 PDL1에 결합하고, PD1과의 상호작용을 차단하는 예시적인 PDL1 단일 도메인 항체(28A10)의 능력을 입증한 그래프의 쌍. 결합(도 7A)은 PDL1 발현 CHO 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 차단(도 7B)은 재조합 PD1 융합 단백질 및 PDL1 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가되었고, 데이터는 중간 형광 강도로서 나타낸다.

도 8A, 8B, 및 8C는 본 개시내용의 이중특이적 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질에 의해서 매개된 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 도시한 일련의 도면 및 그래프. 도 8A 및 8B는 개념도이며, 여기서 이중특이적 융합 단백질은 PD-L1 발현 세포(도 8B)에 의해서 결합되지 않는 한 최소 41BB 효능 특성(도 8A)을 갖는다. 도 8C는 41BB 신호전달을 매개하는 PDL1-양성 세포(여기서 PDL1 형질주입된 CHO 세포)의 능력 및 41BB 신호전달을 매개하는 PDL1-음성 세포(여기서 비형질주입된 CHO 세포)의 무능력을 입증한 그래프. 41BB 신호전달은 41BB를 발현하는 NF-kB 리포터 293 세포주를 사용하여 모니터링하였다.

도 9A, 9B, 9C, 9D, 및 9E는 인간(도 9A 및 도 9C) 또는 인간화된 RH3 변이체의 시노몰거스 원숭이(도 9B 및 도 9D) 41BB에 대한 결합을 입증한 일련의 그래프. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 도 9E는 인간화된 변이체 hzRH3v5-1 및 hzRH3v9가 세포 표면 41BB에 대한 41BBL의 결합을 차단하지 않는 것을 입증한 그래프. 여기서, 마우스 Fc 영역을 함유한, 재조합 융합 단백질 41BBL-mFc를 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

도 10은 다른 TNFRSF 구성원인 OX40 및 GITR과 비교한 41BB에 대한 hzRH3v5-1(40nM)의 특이적 결합을 입증한 그래프. 결합은 주어진 TNFRSF 구성원을 발현하는 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가하였다.

도 11A, 11B, 11C, 및 11D는 인간(도 11A 및 도 11C) 또는 인간화된 4E01 변이체의 시노몰거스 원숭이(도 11B) 41BB에 대한 결합을 입증한 일련의 그래프. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 도 11D는 인간화된 변이체 hz4E01v16, hz4E01v18, hz4E01v21, hz4E01v22 및 hz4E01v23가 세포 표면 41BB에 대한 41BBL의 결합을 차단하는 것을 입증한 그래프. 이들 연구에서, 마우스 Fc 영역을 함유한, 재조합 융합 단백질 41BBL-mFc를 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

도 12는 PDL1을 표적화하는 인간화된 단일 도메인 항체의 결합을 입증한 그래프. 결합은 PDL1-발현 CHO 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다.

도 13은 PDL1x41BB 이중특이체, INBRX-105-1의 2개의 예시적인 포맷의 개략도. INBRX-105-1-A(좌측)는 중심 Fc 영역을 갖고, 대향하는 말단 위치에 위치된 PDL1 결합 도메인 및 41BB 결합 도메인을 갖는 반면, INBRX-105-1-B(우측)는 Fc 영역에 대한 N-말단에 탠덤으로 위치된 PDL1 결합 도메인 및 41BB 결합 도메인을 갖는다.

도 14A, 14B, 및 14C는 본 명세서에서 INBRX-105-1-A 및 INBRX-105-1-B라 지칭되는 PDL1 및 41BB를 표적화하는 이중특이적 융합 단백질의 2종의 별개의 포맷에 의한 인간(도 14A) 또는 시노몰거스 원숭이(도 14B) 41BB에 대한 동등한 결합을 입증한 일련의 그래프. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 도 14C는 hzRh3v5-1을 함유하는 이중특이적 융합 단백질이 세포 표면 41BB에 대한 41BBL 결합을 차단하지 않음을 입증한 그래프. 여기서, 41BBL의 재조합 융합 단백질 및 마우스 Fc 영역을 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

도 15A, 15B, 15C, 및 15D는 본 명세서에서 INBRX-105-1-A 및 INBRX-105-1-B라 지칭되는 PDL1 및 41BB를 표적화하는 이중특이적 융합 단백질의 2종의 별개의 포맷에 의한 동등한 결합(도 15A 및 도 15C) 또는 PD1 차단(도 15B 및 도 15D)을 입증한 일련의 그래프. 결합은 인간(도 15A) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15C) PDL1 발현 293 프리스타일 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 차단은 재조합 인간(도 15B) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15D) PD1-mFc 융합 단백질 중 하나를 사용하여 인간(도 15B) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15D) PDL1 발현 293프리스타일 세포 상에서 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 결합된 PD1은 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 검출하였다.

도 16은 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 유도하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 인간화된 버전의 능력을 입증한 그래프. 41BB-발현 HEK293 NF-kB 리포터 세포주를 사용하여 41BB 신호전달을 평가하였고, PDL1-발현 CHO 세포주를 PDL1의 공급원으로서 사용하였다.

도 17A 및 17B는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 41BB-결합 부분에 의한 41BB-특이적 결합을 입증한 그래프의 쌍. 결합은 유세포 분석법에 의해서 293프리스타일 세포를 발현하는, 41BB(도 17A) 또는 가장 가까운 동족체, TNFRSF21/DR6(도 17B) 상에서 평가하였다. 항-DR6 항체(인비트로젠)를 DR6 발현에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 18A, 18B, 및 18C는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 PDL1-결합 부분에 의한 PDL1-특이적 결합을 입증한 일련의 그래프. 결합은 유세포 분석법에 의해서 PDL1(도 18A) 및 이의 가장 가까운 동족체 PDL2(도 18B) 또는 VISTA/PDL3(도 18C) 발현 293프리스타일 세포 상에서 평가하였다. 항-PDL2 및 항-VISTA 항체를 각각 PDL2 및 PDL3 발현에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 19A 및 19B는 PDL1 및 41BB에 동시에 결합하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 능력을 입증한 그래프의 쌍. 결합된 41BB은 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 도 19A는 PDL1 발현 K562 세포에 대한 INBRX-105-1의 결합을 나타낸 그래프. 도 19B는 PDL1 발현 세포 상에서 INBRX-105-1에 대한 재조합 41BB의 결합을 나타낸 그래프.

도 20은 ELISA에서 재조합 PDL1 및 재조합 41BB에 동시에 결합하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 능력을 입증한 그래프. 결합된 재조합 41BB를 스트렙타비딘-HRP를 통해서 검출하였다.

도 21A, 21B, 및 21C는 T-세포 활성화 및 증식에 대한 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 효과를 입증한 일련의 그래프. 세포 상청액에서 INFɣ 생산을 ELISA를 사용하여 모니터링하였고, 표준 곡선에 정규화하였다. T-세포 증식을 T-세포의 CTV 표지화를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 모니터링하였다. T-세포 활성화를 유세포 분석법에 의해서 모니터링된 활성화 마커 CD25의 존재에 의해서 평가하였다. 항체를 10nM에서 사용하였다.

도 22A 및 22B는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)에 의해서 매개된 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 입증한 그래프의 쌍. $CD8^+$ T-세포 증식(도 22A)을 CTV 표지를 사용하여 모니터링하였고, 세포 상청액에서 INFɣ 생산(도 22B)을 ELISA를 사용하여 모니터링하고, 표준 곡선에 정규화하였다.

도 23은 T-세포 집단에서 전사 인자를 한정하는 Th1 계통인 T-bet 발현을 향상시키는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 능력을 입증한 그래프. T-bet 발현은 고정화 및 투과화(permeabilization) 이후의 세포내 염색을 통해서 유세포 분석법에 의해서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 집단 상에서 평가하였다.

도 24A 및 24B는 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포로부터 INFɣ(도 24A) 또는 TNFα(도 24B) 생산을 유도하는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1) 및 단일특이적 항체 아테졸리투맙(항-PDL1)과 유토밀루맙(항-41BB)의 조합물의 능력을 비교한 그래프 쌍. 사이토카인 발현은 고정화 및 투과화 이후의 세포내 염색을 통해서 유세포 분석법에 의해서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 집단 상에서 평가하였다.

도 25A 및 25B는 추가적인 PDL1 양성(도 25A) 또는 음성(도 25B) 세포주의 존재 하에서 4가 41BB-결합 융합 단백질 및 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 길항 능력을 입증한 그래프의 쌍. 여기서 41BB-발현 HEK293 NF-kB 리포터 세포를 사용하였고, PDL1-음성 K562 세포주(도 25B) 또는 안정하게 형질주입된, PDL1-발현 K562 세포주(도 25A) 중 하나와 함께 공동-인큐베이션시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 각각의 독립적인 특허 및 간행물이 참고로 포함된다는 것이 구체적이고 개별적으로 제시된 것처럼 동일한 정도로 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0113] ***정의***

[0114] 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학 용어 및 기술 용어는 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다 일반적으로, 본 명세서에 기술된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학 및 단백질 및 올리고- 또는 폴리뉴클레오타이드 화학 및 혼성과 관련하여 이용되는 명명법 및 이의 기술은 본 기술 분야에서 널리 공지된 것이고, 일반적으로 사용되는 것이다. 표준 기술이 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 조직 배양 및 형질전환(예컨대, 전기천공, 리포펙션)을 위해서 사용된다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조자의 설명에 따라서 또는 본 기술 분야에서 통상적으로 이루어지는 바와 같이 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 수행된다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 본 기술 분야에 널리 공지된 종래의 방법에 따라서, 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반적 참고 자료 및 보다 구체적인 참고 자료에 기술된 바와 같이 수행된다(예를 들어, 문헌[Sambrook *et al*. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))] 참고). 본 발명에 기술된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약 및 약학 화학과 관련하여 사용되는 명명법, 이의 실험실 절차 및 기술은 널리 공지된 것이고 본 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 것이다. 표준 기술이 화학 합성, 화학 분석, 약제학적 제제, 제형 및 전달 및 환자 치료를 위해서 사용된다.

[0115] 본 개시내용에 따라서 사용되는 바와 같이, 이하의 용어는, 달리 제시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이중-표적화 융합 단백질" 및 "항체"는 동의어일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린(Ig) 분자, 즉, 항원에 특이적으로 결합하는 (항원과 면역반응하는) 항원 결합 부위를 함유하는 분자의 면역학적 활성 부분을 말한다. "특이적으로 결합한다" 또는 "와 면역반응한다" 또는 "에 대해서 지향된"이라는 용어는 그 항체가 목적하는 항원의 하나 이상의 항원 결정기와 반응하고 다른 폴리펩타이드와는 반응하지 않거나, 또는 훨씬 더 낮은 친화도(K_d > 10^{-6})로 결합한다는 것을 의미한다. 항체는 다클론성, 단클론성, 키메라, dAb(도메인 항체), 단일 쇄, Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편, Fv, scFvs, Fab 발현 라이브러리, 및 단일 도메인 항체(sdAb) 단편, 예를 들어 V_HH, V_{NAR}, 조작된 V_H 또는 V_K를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0117] 기본적인 항체 구조 단위는 사량체를 포함하는 것으로 공지되어 있다. 각각의 사량체는 폴리펩타이드 쇄의 2개의 동일한 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄"(약 25kDa) 및 하나의 "중쇄"(약 50 내지 70kDa)를 갖는다. 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 항원 인식을 주로 책임지는 약 100 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 쇄의 카복시-말단 부분은 효과기 기능을 주로 책임지는 불변 영역을 한정한다. 일반적으로, 인간으로부터 수득된 항체 분자는 분자 내에 존재하는 중쇄의 본성에 의해서 서로 상이한 부류 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD 중 임의의 것에 관련된다. 특정 부류는 하위부류(아이소타입이라고도 공지됨), 예컨대 IgG_1, IgG_2 등도 갖는다. 추가로, 인간에서, 경쇄는 카파 쇄 또는 람다 쇄일 수 있다.

[0118] 용어 "단클론성 항체"(MAb) 또는 "단클론성 항체 조성물"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 고유한 경쇄 유전자 생성물과 고유한 중쇄 유전자 생성물로 이루어지는 단지 하나의 분자종의 항체 분자를 함유하는 항체 분자의 집단을 말한다. 특히, 단클론성 항체의 상보성 결정 영역(CDR)은 그 집단의 모든 분자에서 동일하다. MAb는 그에 대한 고유한 결합 친화도를 특징으로 하는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유한다.

[0119] 용어 "항원-결합 부위" 또는 "결합 부분"은 항원 결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 부분을 말한다. 항원 결합 부위는 중쇄("H") 및 경쇄("L")의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기로 형성된다. "초가변 영역"이라고도 지칭되는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내에서 3개의 고도로 분기된 스트레치가 "프레임워크 영역" 또는 "FR"이라 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치 사이에 존재한다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린 내의 초가변 영역들 사이에, 그리고 인접하여 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 말한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변

영역과 중쇄의 3개의 초가변 영역은 3차원 공간에서 서로에 대하여 상대적으로 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면과 상보적이고, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 초가변 영역을 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"이라고 부른다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 배정은 면역학적 관심 단백질의 카바트 서열 정의에 따른다(National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)), 또는 Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), Chothia *et al*. Nature 342:878-883 (1989).

[0120] 본 개시내용의 융합 단백질의 단일 도메인 항체(sdAb) 단편 부분은 본 명세서에서 표적화 폴리펩타이드로서 상호 교환 가능하게 지칭된다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 이의 단편, 또는 T-세포 수용체에/에 의해서 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에/에 의해서 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 보통 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹화로 이루어지고 보통 특이적인 3차원 구조 특징 및 특이적인 전하 특징을 갖는다. 항체는 항체는 해리 상수가 1mM 이하, 예를 들어, 1μM 이하; 예를 들어, 100nM 이하, 예를 들어, 10nM 이하, 예를 들어 1nM 이하인 경우 항원에 특이적으로 결합한다고 지칭된다.

[0122] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역학적 결합" 및 "면역학적 결합 특성"은 면역글로불린 분자와 그 면역글로불린이 특이성인 항원 간에 일어나는 유형의 비-공유 상호작용을 말한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 그 상호작용의 해리 상수(K_d)의 관점에서 표현될 수 있는데, 여기서 K_d가 작을수록 더 큰 친화도를 나타낸다. 선택된 폴리펩타이드의 면역학적 결합 특성은 관련 기술 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 정량분석될 수 있다. 한 가지 이러한 방법은 항원-결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 것을 포함하는데, 여기서 이들 속도는 양 방향의 속도에 동등하게 영향을 미치는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화도 및 기하적 파라미터에 좌우된다. 따라서, "온(on) 속도 상수"(k_{on}) 및 "오프(off) 속도 상수"(k_{off}) 둘 모두는 농도와, 회합 및 해리의 실제 속도를 계산함으로써 결정될 수 있다(문헌[Nature 361:186-87 (1993)] 참고). k_{off} /k_{on}의 비는 친화도와 관련없는 모든 파라미터의 상쇄를 가능하게 하고 해리 상수 K_d와 동일하다(일반적으로 문헌[Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473] 참고). 본 개시내용의 항체는, 검정, 예컨대 방사성리간드 결합 검정, 표면 플라스몬 공명(SPR), 유세포 분석법 결합 검정, 또는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 유사한 검정에 의해서 측정되는 경우 평형 결합 상수(K_d)가 1μM 이하, 예를 들어, 100nM 이하, 예를 들어, 10nM 이하, 예를 들어, 100pM 이하 내지 약 1 pM이다.

[0123] 용어 "단리된 폴리뉴클레오타이드"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 게놈 폴리뉴클레오타이드, cDNA, 또는 합성 기원 폴리뉴클레오타이드 또는 이들의 일부 조합물을 의미할 것이며, 이것은, 그 기원으로 인해서 "단리된 폴리뉴클레오타이드"는 (1) "단리된 폴리뉴클레오타이드"가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오타이드의 전부 또는 일부와 연관되지 않거나, (2) 자연에서 연결되지 않은 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결되어 있거나, 또는 (3) 더 큰 서열의 일부로서 자연에서 존재하지 않는다.

[0124] 본 명세서에서 언급되는 용어 "단리된 단백질"은 cDNA의 단백질, 재조합 RNA의 단백질, 또는 합성 기원의 단백질 또는 이들의 일부의 조합물을 의미하는데, 이것은 그 기원 또는 유도 기원으로 인해서 "단리된 단백질"은 (1) 자연에서 발견되는 단백질과 연관되지 않거나, (2) 동일한 기원으로부터의 다른 단백질을 함유하지 않거나, 예컨대 해양 단백질을 함유하지 않거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해서 발현되거나, 또는 (4) 자연에서는 존재하지 않는다.

[0125] 용어 "폴리펩타이드"는 본 명세서에서 네이티브 단백질, 단편 또는 폴리펩타이드 서열의 유사체를 언급하는 일반 용어로서 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 네이티브 단백질 단편, 및 유사체는 폴리펩타이드 속의 종이다.

[0126] 하나의 대상에 적용되는 것으로 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "자연-발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 말한다. 예를 들어, 자연에서 임의의 기원으로부터 단리될 수 있고 인간에 의해서 실험실 또는 다른 방법으로 고의적으로 변형되지 않은 생물(바이러스 포함)에서 존재하는 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 폴리펩타이드는 자연-발생이다.

[0127] 용어 "작동 가능하게 연결된"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그렇게 기술된 것이 그것이 의도된 방식으로 기능할 수 있게 하는 관계에 있는, 성분의 위치를 말한다. 암호 서열에 "작동 가능하게 연결된" 제어 서열은 그 암호 서열의 발현이 그 제어 서열과 상용성인 조건 하에서 달성되는 그러한 방식으로 결찰된다.

[0128] 용어 "제어 서열"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그것이 결찰된 있는 암호 서열의 발현 및 가공을 달성하

는 데 필요한 폴리뉴클레오타이드 서열을 말한다. 이러한 제어 서열의 본성은 숙주 유기체에 따라 상이한데, 원핵 생물에서는, 이러한 제어 서열은 일반적으로 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 전사 종결 서열을 포함하고, 진핵 생물에서는 일반적으로, 이러한 제어 서열은 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함한다. 용어 "제어 서열"은 최소한으로는, 존재가 발현 및 가공에 필수적인 모든 성분 포함하는 것으로 의도되고, 또한 존재가 유리한 추가적인 성분, 예를 들어 리더 서열 및 융합 파트너 서열을 또한 포함할 수 있다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 본 명세서에서 언급되는 바와 같이, 길이가 적어도 10개의 염기의 뉴클레오타이드의 중합체 보론(polymeric boron)을 말하고, 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 이들 중 하나의 유형의 뉴클레오타이드의 변형된 형태를 말한다. 이 용어는 단일 가닥 및 이중 가닥 형태의 DNA를 포함한다.

[0129] 본 명세서에서 언급되는 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 자연 발생 올리고뉴클레오타이드 및 자연 발생의 것과 함께 연결된 변형된 뉴클레오타이드, 및 비-자연 발생 올리고뉴클레오타이드 링키지를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드는 일반적으로 길이 200개 이하의 염기를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 하위세트이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 길이가 10 내지 60개 염기, 예를 들어, 길이가 예를 들어, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개, 또는 20 내지 40개 염기이다. 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 프로브용으로는 보통 단일 가닥이지만, 예를 들어 유전자 돌연변이 작제에서 사용하기 위해서는 올리고뉴클레오타이드는 이중 가닥일 수 있다. 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 중 하나이다.

[0130] 본 명세서에서 언급되는 용어 "자연 발생 뉴클레오타이드"는 데옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 본 명세서에서 언급되는 용어 "변형된 뉴클레오타이드"는 변형되거나 치환된 당기를 갖는 뉴클레오타이드 등을 포함한다. 본 명세서에서 언급되는 용어 "올리고뉴클레오타이드 링키지"는 포스포로싸이오에이트, 포스포로다이싸이오에이트, 포스포로셀러로에이트, 포스포로다이셀레노에이트, 포스포로아닐로싸이오에이트, 포스포르아닐라데이트, 포스포론미데이트 등과 같은 올리고뉴클레오타이드 링키지를 포함한다(문헌[LaPlanche *et al*. Nucl. Acids Res. 14:9081 (1986)]; [Stec *et al*. J. Am. Chem. Soc. 106:6077 (1984), Stein *et al*. Nucl. Acids Res. 16:3209 (1988)], [Zon *et al*. Anti Cancer Drug Design 6:539 (1991)]; [Zon *et al*. Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991))]; 스텍(Stec) 등의 미국 특허 제5,151,510호; 문헌[Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90:543 (1990)] 참고). 바람직한 경우, 올리고뉴클레오타이드는 검출을 위한 표지를 포함할 수 있다.

[0131] 본 명세서에서 언급되는 용어 "선택적으로 혼성화하다"는 검출 가능하게 그리고 특이적으로 결합하는 것을 의미한다. 본 개시내용에 따른 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 및 그들의 단편은 비특이적 핵산에 대한 식별 가능한 양의 검출 가능한 결합을 최소화하는 혼성화 및 세척 조건 하에서 핵산 가닥에 선택적으로 혼성화한다. 관련 기술 분야에서 공지되고, 본 명세서에서 논의된 선택적인 혼성화 조건을 달성하기 위해서 강한 스트린젠시 조건이 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 및 단편과 관심 핵산 서열 간의 핵산 서열 상동성은 적어도 80%이고, 보다 전형적으로는, 적어도 85%, 90%, 95%, 99%, 및 100%의 증가하는 상동성을 갖는다. 두 아미노산 서열은 그들의 서열들 간에 부분적인 또는 완전한 동일성이 있다면 상동성이다. 예를 들어, 85% 상동성은 두 서열을 최대 매칭되도록 정렬하는 경우 85%의 아미노산이 동일하다는 것을 의미한다. (두 서열 중 어느 하나가 매칭된) 갭은, 최대 매칭 갭 길이가 5 이하로 허용되는 것이 바람직하고, 2 이하인 것이 보다 바람직하다. 대안적으로, 본 명세서에서 이 용어가 사용되는 경우, 두 단백 질 서열(또는 그것으로부터 유래된 적어도 30개의 아미노산 길이의 폴리펩타이드 서열)은 돌연변이 데이터 매트릭스 및 갭 페널티 6 이상으로 프로그램 ALIGN을 사용하여 그들의 정렬 점수가 5(표준 편차 단위)를 초과하는 경우 상동성이다(문헌[Dayhoff, M.O., in Atlas of Protein Sequence and Structure, pp. 101-110 (Volume 5, National Biomedical Research Foundation (1972)) and Supplement 2 to this volume, pp. 1-10] 참고). 두 서열 또는 그 부분은, ALIGN 프로그램을 이용하여 최적으로 정렬한 경우 그들의 아미노산이 50% 이상 동일한 경우 보다 바람직하게 상동성이다. 용어 "에 상응한다"는 폴리뉴클레오타이드 서열이 참조 폴리뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부와 상동성(즉, 엄격히 진화적으로 관련된 것은 아니지만 동일함)이거나, 폴리펩타이드 서열이 참조 폴리펩타이드 서열과 동일하다는 것을 의미하기 위해서 본 명세서에서 사용된다. 대조적으로, 용어 "에 상보성"은 그 상보적 서열이 참조 폴리뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부와 상동성이라는 것을 의미하기 위해서 사용된다. 설명을 위해서, 뉴클레오타이드 서열 "TATAC"는 참조 서열 "TATAC"에 상응하고 참조 서열 "GTATA"에 상보성이다.

[0132] 하기의 용어가 2개 이상의 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 서열 상관관계를 설명하기 위해서 사용된다: "참조 서열", "비교 창", "서열 동일성", "서열 동일성 백분율", 및 "실질적인 동일성". "참조 서열"은,

예를 들어 전장 cDNA 또는 서열 목록으로 주어진 유전자 서열의 분절로서 더 큰 서열의 하위세트일 수 있거나, 또는 완전 cDNA 또는 유전자 서열을 포함할 수 있다. 일반적으로, 참조 서열은 적어도 18개 뉴클레오타이드 또는 6개 아미노산의 길이, 흔히 적어도 24개 뉴클레오타이드 또는 8개 아미노산의 길이 및 보통 적어도 48개 뉴클레오타이드 또는 16개 아미노산 길이이다. 두 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열은 각각 (1) 두 분자들 간의 유사한 서열(즉, 완전 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열의 일부)을 포함할 수 있고, (2) 두 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간에 다른 서열을 추가로 포함할 수 있기 때문에, 두(또는 그 초과의) 분자 간의 서열 비교는 전형적으로 두 분자의 서열을 "비교 창"을 통해서 비교하여 서열 유사성의 국지적 영역을 식별 및 비교함으로써 수행된다. "비교 창"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 적어도 18개의 인접한 뉴클레오타이드 위치 또는 6개 아미노산의 개념적인 분절을 말하고, 여기서 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 아미노산 서열은 적어도 18개의 인접한 뉴클레오타이드 또는 6개 아미노산의 서열의 참조 서열과 비교될 수 있고, 그 비교 창 내의 폴리뉴클레오타이드 서열의 부분은 두 서열의 최적 정렬을 위해서 (삽입 또는 결실을 포함하지 않는) 참조 서열과 비교하여 20% 이하의 삽입, 결실, 치환 등(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 비교 창을 정렬하기 위한 최적의 서열 정렬은 문헌[Smith and Waterman Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]의 국지적 상동성 알고리즘에 의해서, 문헌[Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해서, 문헌[Pearson and Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 (1988)]의 유사성 방법에 대한 연구에 의해서, 이들 알고리즘들의 컴퓨터화된 구현(위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지 릴리즈(Wisconsin Genetics Software Package Release) 7.0(제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 미국 위스콘신주 매디슨 575 사이언스 드라이브 소재), 제네워크스(Geneworks), 또는 맥벡터(MacVector) 소프트웨어 패키지)의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA에 의해서, 또는 검사에 의해서 수행될 수 있고, 다양한 방법에 의해서 생성된 최적의 정렬(즉, 비교 창에 걸쳐서 최고 백분율의 상동성을 생성함)이 선택된다.

[0133] 용어 "서열 동일성"은 두 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열이 비교 창에 걸쳐서 동일함(즉, 뉴클레오티드 대 뉴클레오타이드 또는 잔기 대 잔기 기준)을 의미한다. 용어 "서열 동일성 백분율"은 비교 창에 걸쳐서 최적으로 정렬된 두 서열을 비교하고, 동일한 핵산 염기(예를 들어, A, T, C, G, U 또는 I) 또는 잔기가 두 서열 모두에서 존재하는 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수를 얻고, 매칭된 위치의 수를 비교 창 내의 총 위치의 수(즉, 창 크기)로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 백분율을 얻는다. 용어 "실질적인 동일성"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열의 특징을 의미하는데, 여기서 폴리뉴클레오타이드 또는 아미노산은 적어도 18개의 뉴클레오타이드(적어도 6개의 아미노산) 위치의 비교 창에 걸쳐서, 흔히 적어도 24 내지 48개 뉴클레오타이드(적어도 8 내지 16개 아미노산)의 위치의 창에 걸쳐서 참조 서열과 비교할 경우 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열, 바람직하게는 적어도 90 내지 95%의 서열 동일성을 갖는 서열, 더욱 흔하게는 적어도 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 여기서 서열 동일성 백분율은 참조 서열을 비교 창에 걸쳐서 참조 서열의 총 20% 이하인 결실 또는 삽입을 포함할 수 있는 서열과 비교함으로써 계산된다. 참조 서열은 더 큰 서열의 하위세트일 수 있다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 20개의 관용적인 아미노산 및 그의 약어는 관용적인 용법을 따른다(문헌[Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland7 Mass. (1991))] 참고). 20개의 관용 아미노산의 입체이성질체(예를 들어, D-아미노산), 비자연 아미노산, 예컨대 α-α-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산 및 다른 비관용 아미노산이 또한 본 개시내용의 폴리펩타이드에 대한 적합한 성분일 수 있다. 비관용적 아미노산의 예는 다음을 포함한다: 4 하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트, ε-N,N,N-트라이메틸라이신, ε-N-아세틸라이신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-폼일메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-하이드록시라이신, σ-N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산(예를 들어, 4-하이드록시프롤린). 본 명세서에서 사용되는 폴리펩타이드 표기에서, 표준 용법 및 관습에 따라서 왼손 방향은 아미노 말단 방향이고 오른손 방향은 카복시 말단 방향이다.

[0135] 유사하게, 달리 명시되지 않는 한, 단일-가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 왼손 단부는 5' 단부이고, 이중-가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 왼손 방향은 5' 방향으로 지칭된다. 신생 RNA 전사체의 5'에서 3' 부가의 방향은 전사 방향이라고 부른다. RNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 5' 단부를 향한 5'인 DNA 가닥 상의 서열 영역은 "상류 서열"이라 지칭되며, RNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 3' 단부를 향한 3'인 DNA 가닥 상의 서열 영역은 "하류 서열"이라 지칭된다.

[0136] 폴리펩타이드에 적용되는 바와 같이, 용어 "실질적인 동일성"은, 예컨대 디폴트 갭 가중을 사용한 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해서 최적으로 정렬되는 경우, 두 펩타이드 서열이 적어도 80%의 서열 동일성, 예를 들어, 적어도 90% 서열 동일성을, 예를 들어 적어도 95%의 서열 동일성, 예를 들어, 적어도 99%의 서열 동일성을 공유하

는 것을 의미한다.

[0137] 일부 실시형태에서, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환이 상이하다.

[0138] 보존적 아미노산 치환은 유사한 측쇄를 갖는 잔기의 상호교환성을 말한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 및 아이소류신이고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 세린 및 트레오닌이고; 아마이드-함유 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 아스파라긴 및 글루타민이고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 페닐알라닌, 타이로신, 및 트립토판이고; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘이고; 황-함유 측쇄를 갖는 아미노산의 군은 시스테인 및 메티오닌이다. 적합한 보전적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-아르기닌, 알라닌 발린, 글루탐-아스파트, 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0139] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 항체 또는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열에서의 경미한 변화는 본 개시내용에 포함되는 것으로 고려되되, 단 아미노산 서열에서의 변화는 적어도 75%, 예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95%, 예를 들어 99% 유지되어야 한다. 특히, 보존적 아미노산 대체가 고려된다. 보존적 대체는 이의의 측쇄에서 관련된 아미노산 패밀리 내에서 일어나는 것이다. 유전적으로 암호된 아미노산은 일반적으로 패밀리로 구분된다: (1) 산성 아미노산은 아스파테이트, 글루타메이트이고; (2) 염기성 아미노산은 라이신, 아르기닌, 히스티딘이고; (3) 비-극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이고, (4) 하전되지 않은 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 타이로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 라이신, 세린, 및 트레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 타이로신 및 발린을 포함한다. 아미노산의 다른 패밀리는 (i) 지방족-하이드록시 패밀리인 세린 및 트레오닌; (ii) 아마이드 함유 패밀리인 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 패밀리인 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신; 및 (iv) 방향족 패밀리인 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신을 포함한다. 예를 들어, 류신의 아이소류신 또는 발린으로의 독립된 대체, 아스파테이트의 글루타메이트로의 대체, 트레오닌의 세린으로의 대체 또는 임의의 아미노산의 구조적으로 관련된 아미노산으로의 유사한 대체는, 특히 그 대체가 프레임워크 부위 부위 내의 아미노산을 포함하지 않는다면, 결합 또는 생성된 분자의 특성에 주요 영향을 미치지 않을 것이라고 예상되는 것이 타당하다. 임의의 아미노산 변화가 기능적 펩타이드를 생성할 것인지의 여부는 그 폴리펩타이드 유도체의 특이적인 활성을 검정함으로써 쉽게 결정될 수 있다. 검정이 본 명세서에 상세하게 기술되어 있다. 항체 또는 면역글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 준비될 수 있다. 단편 또는 유사체의 적합한 아미노-말단 및 카복시-말단은 기능적 도메인의 경계 근처에 존재한다. 구조적 및 기능적 도메인은 뉴클레오타이드 및/또는 아미노산 서열 데이터를 공공 또는 사적 소유 서열 데이터베이스와 비교함으로써 식별될 수 있다. 일부 실시형태에서, 컴퓨터화된 비교 방법을 사용하여 공지된 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에 존재하는 서열 모티프 또는 예측되는 단백질 컨포메이션 도메인을 식별한다. 공지된 3차원 구조로 접히는 단백질 서열을 식별하는 방법이 공지되어 있다(Bowie *et al*. Science 253:164 (1991)). 따라서, 전술한 예는 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 본 개시내용에 따른 구조적 및 기능적 도메인을 한정하는 데 사용될 수 있는 서열 모티프 및 구조적 컨포메이션을 인식할 수 있다는 것을 입증한다.

[0140] 적합한 아미노산 치환은 다음과 같다: (1) 단백질분해에 대한 민감성을 감소시키는 것, (2) 산화에 대한 민감성을 감소시키는 것, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위해서 결합 친화도를 변경시키는 것, (4) 결합 친화도를 변화키는 것, 및 (4) 이러한 유사체의 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시키는 것. 유사체는 자연-발생 펩타이드 서열 이외의 다양한 서열 돌연변이 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다수의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환)이 자연-발생 서열 내에서 행해질 수 있다(예를 들어, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 밖 폴리펩타이드의 부분에서). 보존적 아미노산 치환은 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시키지 않아야 한다(예를 들어, 대체 아미노산은 모 서열 내에 존재하는 헬릭스를 파괴하거나, 모 서열을 특징규명하는 다른 유형의 2차 구조를 교란시키는 경향이 있어서는 안 된다). 관련 기술 분야에서 인식된 폴리펩타이드 2차 및 3차 구조의 예가 문헌[Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984))]; [Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))]; 및 [Thornton et al. Nature 354:105 (1991)]에 기술되어 있다.

[0141] 용어 "폴리펩타이드 단편"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 아미노 말단 및/또는 카복시-말단 결실을 갖는 폴리펩타이드를 말하지만, 여기서 잔류하는 아미노산 서열은, 예를 들어 전장 cDNA 서열로부터 추론되는 자연

발생 서열 내의 대응 위치와 동일하다. 단편은 전형적으로 적어도 5, 6, 8 또는 10개의 아미노산 길이, 예를 들어, 적어도 14개 아미노산 길이, 예를 들어, 적어도 20개 아미노산 길이, 통상적으로는 적어도 50개 아미노산 길이, 예를 들어, 적어도 70개 아미노산 길이이다. 용어 "유사체"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 추론되는 아미노산 서열의 일부와 실질적 동일성을 갖는 적어도 25개 아미노산의 분절로 구성되고, 적절한 결합 조건 하에서 CD47에 대한 특이적 결합을 갖는 폴리펩타이드는 말한다. 전형적으로, 폴리펩타이드 유사체는 자연 발생 서열에 대해서 보존적 아미노산 치환(또는 부가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20개 아미노산 길이, 예를 들어 적어도 50개 아미노산 길이 또는 더 긴 길이이고, 종종 자연-발생 폴리펩타이드만큼 길 수 있다.

[0142] 약제학 산업에서, 펩타이드 유사체는 일반적으로 주형 펩타이드의 것과 유사한 특성을 갖는 비-펩타이드 약물로서 사용된다. 이러한 유형의 비-펩타이드 화합물을 "펩타이드 모방체" 또는 "펩티도미메틱스(peptidomimetics)"로 지칭된다(Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15:29 (1986), Veber and Freidinger TINS p.392 (1985); 및 Evans *et al*. J. Med. Chem. 30:1229 (1987)). 이러한 화합물들은 보통 컴퓨터화된 분자 모델링의 도움으로 개발된다. 치료적으로 유용한 펩타이드와 구조적으로 유사한 펩타이드 모방체가 동등한 치료적 또는 예방적 효과를 이루기 위해서 사용될 수 있다. 일반적으로, 펩티도미메틱스는 패러다임 폴리펩타이드(즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리펩타이드), 예컨대 인간 항체와 구조적으로 유사하지만, 관련 기술 분야에 널리 공지된 방법에 의해서, -- CH_2NH--, --CH_2S-, --CH_2-CH_2--, --CH=CH--(시스 및 트랜스), --$COCH_2$--, $CH(OH)CH_2$--, 및 -CH_2SO--로 이루어진 군으로부터 선택되는 링키지에 의해서 임의로 대체된 하나 이상의 펩타이드 링키지를 갖는다. 컨센서스 서열의 하나 이상의 아미노산의 동일한 유형의 D-아미노산으로의 체계적인 치환(예를 들어, L-라이신 대신에 D-라이신)이 더 안정한 펩타이드를 생성하기 위해서 사용될 수 있다. 또한, 컨센서스 서열 또는 실질적으로 동일한 컨센서스 서열 변화를 포함하는 뒤틀린 펩타이드(constrained peptide)가 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해서(Rizo and Gierasch Ann. Rev. Biochem. 61:387 (1992)); 예를 들어, 펩타이드를 고리화시키는 분자간 다이설파이드 브릿징을 형성할수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써 생성될 수 있다.

[0143] 용어 "작용제"는 본 명세서에서 화학 화합물, 화학 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 및/또는 생물학적 재료로부터 제조된 추출물을 의미하는데 사용된다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표지" 또는 "표지된"은 검출 가능한 마커의 혼입을 지칭하는데, 예를 들어 표식화된 아비딘에 의해서 검출될 수 있는 바이오티닐 모이어티의 폴리펩타이드에 데한 방사선 표지된 아미노산 또는 부착체의 혼입을 지칭한다(예를 들어, 광학적 또는 열측정법에 의하여 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙다비딘). 특정 상황에서, 표지 또는 마커는 또한 치료적일 수 있다. 폴리펩타이드 및 당단백질들을 표지하는 다양한 방법들이 관련 기술 분야에 공지되어 있고 사용될 수 있다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들어, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I), 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란탄족 형광체), 효소 표지(예를 들어, 홀스래디쉬 퍼옥시다제, β-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리 포스파타제), 화학발광제, 바이오티닐기, 2차 리포터에 의해서 인식되는 미리 결정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 실시형태에서, 표지는 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해서 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해서 부착된다. 용어 "약제학적 작용제 또는 약물"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 환자에게 적절히 투여되는 경우 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학 화합물 또는 조성물을 말한다.

[0145] 용어 "항신생물제"는 인간에서 신생물, 특히 악성(암성) 병변, 예컨대 암종, 육종, 림프종 또는 백혈병의 발생 또는 진행을 저해하는 기능적 특성을 갖는 작용제를 말한다. 전이 저해는 흔히 항신생물제의 특성이다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 장애 및/또는 이와 연관된 증상의 감소 및/또는 개선을 말한다. "완화시키다" 및/또는 "완화시키는"은 예를 들어 암과 같은 질환의 발생 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 축소, 정지 및/또는 안정시키는 것을 의미한다. 배제되지는 않지만, 장애 또는 병태를 치료하는 것은 장애, 병태 또는 이와 연관된 증상이 완전히 제거되는 것을 필요로 하지는 않음이 인식될 것이다.

[0147] 본 명세서의 기타 화학 용어는 문헌[The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))]에 예시된 바와 같이 관련 기술 분야에서 관용적인 용법에 따라 사용된다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 대상 종이 존재하는 우세한 종이라는 것(즉, 몰 기준으로, 조성물 중에서 그것이 임의의 다른 개별 종보다 더 많음)을 의미하고, 실질적으로 순수한 분획은 대상 종이 존재하는 모든 거대분자 종 중에서 적어도 약 50%(몰 기준)를 차지하는 조성물이다.

[0149] 일반적으로, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물 중에 존재하는 모든 거대분자의 약 80% 초과, 예를 들어, 약 85%, 90%, 95%, 및 99% 초과를 차지할 것이다. 일부 실시형태에서, 대상 종은 본질적인 균질성까지 정제되는데(오염 종이 종래의 검출 방법에 의해서 조성물 중에서 검출될 수 없음), 여기서 조성물은 단일 거대분자 종으로 본질적으로 이루어진다.

[0150] 본 개시내용에서, "포함하다", "포함하는", "함유하는", "갖는" 등은 미국 특허법에서 그들에게 부여된 의미를 가질 수 있으며, "포괄하다", "비롯한" 등을 의미할 수 있고; 용어 "본질적으로 이루어진" 또는 "본질적으로 이루어지다"는 마찬가지로 미국 특허법에서 부여된 의미를 가지며, 이들 용어는 제한이 없는 것으로서, 언급된 것의 기본적인 또는 신규한 특징이 언급된 것을 초과한 것의 존재에 의해 변경되지 않지만 선행 기술의 실시형태를 배제하는, 언급된 것을 초과한 것의 존재를 허용한다.

[0151] "유효량"은 미치료 환자에 비해 질환의 증상을 개선시키기 위해 필요한 양을 의미한다. 질환의 치료적 치료를 위해서 본 개시내용을 실시하는데 사용되는 활성 화합물(들)의 유효량은 투여 방식, 대상체의 연령, 체중 및 일반적인 건강 상태에 따라 달라진다. 궁극적으로, 참여 의사 또는 수의사는 적절한 양 및 투여 요법을 결정할 것이다. 이러한 양은 "유효"량으로 언급된다.

[0152] "대상체"는 소, 말, 개, 설치류, 양, 영장류, 낙타류 또는 고양이와 같은 인간 또는 비-인간 포유동물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 포유동물을 의미한다.

[0153] 용어 "투여하는"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 치료제로의 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 치료제를 운반, 전달, 도입 또는 수송하는 임의의 모드를 말한다. 이러한 모드는 경구, 국소, 정맥내, 복강내, 근육내, 피내, 비내 및 피하 투여를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0154] "단편"은 폴리펩타이드 또는 핵산 분자의 일부를 의미한다. 이 부분은 예를 들어, 참조 핵산 분자 또는 폴리펩타이드의 전체 길이의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 함유한다. 단편은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산을 함유할 수 있다.

[0155] 본 명세서에 제공된 범위는 그 범위 내의 모든 값에 대해 단축형인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0156] 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 용어는 단수 또는 복수인 것으로 이해된다. 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다.

[0157] 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 관련 기술 분야에서 통상의 허용 범위 내, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내로서 이해된다. 약은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 이내인 것으로 이해될 수 있다. 맥락으로부터 달리 명백하지 않는 한, 본 명세서에 제공된 모든 수치 값은 용어 "약"에 의해서 수식된다.

[0158] **41BB(CD137, TNFRSF9) 표적화**

[0159] 41BB는 활성화된 T-세포 및 NK 세포 상에서 우세하게 발현되고, 공동-자극 분자로서 기능하는 TNF 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. 41BB를 효능작용시키는 것은 T 세포 증식 및 생존, 세포용해 활성 및 사이토카인 분비(예를 들어, IL-2, TNFα 및 INFɣ)를 향상시킨다. 마우스에서, 41BB 관여는 항-종양 면역을 향상시키는 것으로 나타났다(Croft, 2009, Nat Rev Immunol 9:271-285; Lynch, 2008, Immunol Rev. 22: 277-286). 중요하게는, 종양 침윤 세포독성 T-세포(CTL)는, 41BB를 발현하고, 이것은 최고 항-종양 세포독성 활성을 갖는 이들 41BB 양성 CTL인 것으로 나타났다(Ye *et al* Clin Cancer Res; 20(1): 44-55). 41BB에 대한 리간드인, 41BBL은 동종삼량체를 자연적으로 형성하고, 이에 의해서 신호전달은 41BB의 더 높은 차수의 클러스터링에 의해서 매개되는 것을 시사한다. 이는 활성화 기전이 TNFRSF의 다수의 구성원과 공유된다는 것이다. 항-종양 면역요법을 위해서 41BB 신호전달을 사용하는 것의 관심은 치료적 41BB 항체의 개발을 촉진시켰다. 그러나, 신호전달을 유도하는 2가

41BB 항체의 능력은 외인성 클러스터링 사건의 부재 하에서 약하다. 이는 Fcɣ-수용체(FcɣR)와의 상호작용을 통해서 어느 정도로 달성될 수 있지만, 이것은 또한 효과기 기전(예를 들어, ADCC 및 ADCP)을 통해서 41BB-발현 세포의 고갈로 이어질 수 있다. 추가로, 혈청에서 고농도의 IgG와의 경쟁은 효율적인 FcɣR 상호작용을 약화시킨다. 따라서, 현재 2가 항체 표적화 41BB는 효과적이지 않은 효능제이거나 또는 41BB 신호전달이 바람직한 다양한 세포를 고갈시키는 책임을 갖는다. 치료적 41BB 항체, PF-05082566는 항-인간 2차 항체와 가교-결합되어 매개된 41BB 신호전달 만을 할 수 있다는 것이 이미 나타났다(Fisher et al Cancer Immunol Immunother (2012) 61:1721-1733). 따라서, 외인성 가교결합제 또는 FcɣR 상호작용의 부재 하에서 신호전달을 매개할 수 있는 최적화된 41BB 효능제에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시내용의 융합 단백질은 1) 다가 융합 단백질로서 포맷화되는 경우 임의의 추가적인 상호작용 없이 또는 2) 다중특이적 융합 단백질로서 포맷화되는 경우 적어도 2차 항원 상호작용과 조건부로 관여하는 경우 강력한 41BB 신호전달을 매개할 수 있다. 본 개시내용의 융합 단백질은 T-세포 및 NK 세포 상에서 자립형(다가) 또는 조건부형(다중특이적) 공동-자극 활성이 가능하다.

[0160] 41BB 결합 단일 도메인 항체의 예시적인 아미노산 서열이 하기에 제시되어 있다.

4H04:

QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGWAFDNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYA
DSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCARQRSYSGYGIRTPQTYDYWGQGTQV
T (서열번호 16)

CDR1: GWAFDNYG (서열번호 17)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSGYGIRTPQTYDY (서열번호 19)

4E1:

QVQLQQSGGGLVQAGDSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRRAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYV
DSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNNLKPDDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTQV
T (서열번호 20)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

4F5:

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGWAFDNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYA
DSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARQRSYSRYGIRAPQTYDYWGQGTQV
T (서열번호 23)

CDR1: GWAFDNYG (서열번호 17)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYGIRAPQTYDY (서열번호 24)

[0161]

RH3:

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFLAAIDSGRNTVYAV
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTQVT
(서열번호 25)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IDSGRNT (서열번호 27)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

D1:

EVQPVQSGGGLVQAGESLRLSCAASATIFSNNAMGWYRQAPGKQRELVATITTGGFTNYRD
SVKGRFDISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNVVLRYSRDYSYTTVKEYWGQGTQV
(서열번호 29)

CDR1: ATIFSNNA (서열번호 30)

CDR2: ITTGGFT (서열번호 31)

CDR3: NVVLRYSRDYSYTTVKEY (서열번호 32)

1G3:

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIPAGDGSTKYA
DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDSLKPEDTAVYFCAKSRGWSTVDDMDYWGKGTQV
(서열번호 432)

CDR1: GFTFSSYA (서열번호 433)

CDR2: IPAGDGST (서열번호 434)

CDR3: AKSRGWSTVDDMDY (서열번호 435)

1H4:

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCVVSGFTFRSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINSGESSTKYA
DSVKGRFTISRDDAKNTLYLQMSDLKPEDTAVYFCAKHRGWSTVDDINYWGKGTQV
(서열번호 436

CDR1: GFTFRSYA (서열번호 437)

CDR2: INSGESST (서열번호 438)

CDR3: AKHRGWSTVDDINY (서열번호 439)

[0162]

1H1:

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDHAMSWVRQAPGKGLEWVSAISWNGHYTYYA
ESMKGRFAISRDNAKNTLYLQMNSLKSEDTAVYYCVKGWRGSYTRDRPFASWGQGTQV
(서열번호 440)

CDR1: GFTFDDHA (서열번호 441)

CDR2: ISWNGHYT (서열번호 442)

CDR3: VKGWRGSYTRDRPFAS (서열번호 443)

1H8:

EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSTISTNTGGGSTY
YAYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAQYYCVRTRWEGVYDYWGLGTQV
(서열번호 444)

CDR1: GFTFSSYY (서열번호 445)

CDR2: ISTNTGGGST (서열번호 446)

CDR3: VRTRWEGVYDY (서열번호 447)

Hz4E1-v1:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKGLEWVAPLAWNGGSTDYA
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 33)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

Hz4E1-v3:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKGREFVAPLAWNGGSTDYA
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 34)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

[0163]

hz4E01v7-1:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWNGGSTDYV
AESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTL
VTVK (서열번호 35)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v8:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNPKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 36)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v9:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWNGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 37)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v10:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWNGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNPKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 38)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

[0164]

hz4E01v11:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 39)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v12:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNPKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 40)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNGGST (서열번호 18)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v13:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWQGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNPKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 41)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWQGGST (서열번호 42)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v14:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFIGRLAWNAGSTDYV
ESVKGRFTISRDNPKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 43)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNAGST (서열번호 44)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

[0165]

hz4E01v16:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWQGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 45)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWQGGST (서열번호 42)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v17:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWNAGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 46)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWNAGST (서열번호 44)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v18:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 47)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWGGGST (서열번호 48)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v21:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFSNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 49)

CDR1: GWAFSNYG (서열번호 50)

CDR2: LAWGGGST (서열번호 48)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

[0166]

hz4E01v22:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWSGGSTDYV

ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV

TVKP (서열번호 51)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWSGGST (서열번호 52)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v23:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFSNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWSGGSTDYV

ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWGQGTLV

TVKP (서열번호 53)

CDR1: GWAFSNYG (서열번호 50)

CDR2: LAWSGGST (서열번호 52)

CDR3: ARQRSYSRYDIRTPQTYDY (서열번호 22)

hz4E01v24:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGGSTDYV

ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSGYDIRTPQTYDYWGQGTLV

TVKP (서열번호 54)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWGGGST (서열번호 48)

CDR3: ARQRSYSGYDIRTPQTYDY (서열번호 55)

hz4E01v25:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGGSTDYV

ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYGIRTPQTYDYWGQGTLV

TVKP (서열번호 56)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWGGGST (서열번호 48)

CDR3: ARQRSYSRYGIRTPQTYDY (서열번호 57)

[0167]

hz4E01v26:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGGSTDYV
ESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSGYGIRTPQTYDYWGQGTLV
TVKP (서열번호 58)

CDR1: GWAFGNYG (서열번호 21)

CDR2: LAWGGGST (서열번호 48)

CDR3: ARQRSYSGYGIRTPQTYDY (서열번호 19)

hzRH3-v1:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKGLEWVAAIDSGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 59)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IDSGRNT (서열번호 27)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-1:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 60)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-2:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIYSGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 62)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IYSGRNT (서열번호 63)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

[0168]

hzRH3v5-3

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 64)

CDR1: GFTFSINA (서열번호 65)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMSWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 66)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 67)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-8

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 68)

CDR1: GFTFSSNA (서열번호 69)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-10

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESSRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 70)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESSRNT (서열번호 71)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

[0169]

hzRH3v5-12

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGSNTVYAE

SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP

(서열번호 72)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGSNT (서열번호 73)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-14

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRSTVYAE

SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP

(서열번호 74)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRST (서열번호 75)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-15

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTYYAE

SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP

(서열번호 76)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 77)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v5-16

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIYSGSSTVYAE

SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP

(서열번호 78)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IYSGSST (서열번호 79)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

[0170]

hzRH3v7

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAVSGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 80)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v8

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAV
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 81)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v9

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKGREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 82)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

hzRH3v13

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFLAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP
(서열번호 83)

CDR1: GFSFSINA (서열번호 26)

CDR2: IESGRNT (서열번호 61)

CDR3: GLLKGNRVVSPSVAY (서열번호 28)

[0171]

[0172] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 가변 중쇄(VH) 서열과 가변 경쇄(VL) 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKNEEDGGFDHWGQGTLVTVSS
(서열번호 84)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMHWVRQAPGKGLEWVSVISGSGSNTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLYAQFEGDFWGQGTLVTVSS
(서열번호 85)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYS
PSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 86)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYS
PSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 87)

VL 서열:

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGDYYASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTWDGTLHFVFGGGTKLTVL (서열번호 88)

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGSKYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSERPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDGSISRVFGGGTKLTVL (서열번호 89)

[0173]

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL (서열번호 90)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL (서열번호 91)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL (서열번호 92)

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVL (서열번호 93)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVL (서열번호 94)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVL (서열번호 95)

[0174]

[0175] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄(HC) 서열과 경쇄(LC) 서열의

조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

HC 서열:

[0176]

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKGLEWIGEINHGGYVTYNP
SLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호 96)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKGLEWIGEINHGGYVTYNP
SLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 97)

LC 서열:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 98)

[0177]

[0178] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20160244528호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0179] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 미국 특허 제8,337,850호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0180] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 PCT 공개 제WO 2005/035584호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0181] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 유럽 특허 제EP 1670828 B1호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0182] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 PCT 공개 제WO 2006/088447호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0183] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20080166336호에 기술된 항체 서열로부터 선택된 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0184] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 PCT 공개 제WO 2016/177802호에 기술

된 서열로부터 선택된 항암 융합 단백질 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRLREDKDPIKMMATIYELKED
KSYDVTMVKFDDKKCMYDIWTFVPGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVF
FKFVFQNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG
(서열번호 99)

[0185]

[0186] 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 PCT 공개 제WO 2016/177762호에 기술된 서열로부터 선택된 41BB-표적화 폴리펩타이드 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 41BB 결합 도메인은 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0187] **PDL1 표적화**

[0188] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 적어도 제1 결합 도메인, 예를 들어, TBD, 및 예정 사멸 리간드 1(PD-L1)에 대해서 지향된 제2 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, PD-L1에 대한 결합은 추가적인 가교결합 기능을 제공할 수 있고, TNFRSF 활성화는 1개 또는 2개의 TBD 만으로 달성된다. 이들 실시형태에서, TNFRSF 신호전달은 PD-L1 발현 세포의 존재에 의해서 향상 및 집중된다.

[0189] PDL1은 CD279라고도 공지된, 이의 수용체 예정 세포 사멸 단백질 1(PD1)과 복합체를 형성한 40kDa의 유형 I 막관통 단백질이다. T 세포 상에서 PDL1과 이의 수용체 PD1의 관여는 IL-2 생산 및 T 세포 증식의 TCR-매개된 활성화를 저해하는 신호를 전달한다. PDL1 및 PDL1-관련된 신호전달의 비정상적인 발현 및/또는 활성은 다수의 질환 및 장애, 예컨대 암, 염증 및 자가면역의 발병기전과 관련된다.

[0190] 일부 실시형태에서, PD-L1 결합 부분은 단일 도메인 항체이다. 일부 실시형태에서, 융합체의 PDL1 결합 부분은 PDL1과 PD-1의 상호작용을 차단 또는 약화시킨다. 예시적인 PDL1-표적화 단일 도메인 서열이 하기에 제시된다.

28A10:
QVQLQESGGGLVQAGGSLRLACTTSGGIFNIRPISWYRQPPGMQREWVATIAFGGATNYAN
SIKGRFTASRDNAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNAFEIWGQGTQVTV
(서열번호 100)

CDR1: GGIFNIRP (서열번호 101)
CDR2: IAFGGAT (서열번호 102)
CDR3: NAFEI (서열번호 103)

28A2:
QLQLQESGGGLVRAGGSLRLACTTSGGIFAIKPISWYRQPPGQEREWVTTTTSSGATNYAN
SIKGRFTVARDNAKNTVYLQMNDLKLEDTAVYYCNVFEYWGQGTQVTV
(서열번호 104)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)
CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)
CDR3: NVFEY (서열번호 107)

[0191]

B03:

QVQLQESGGDLVQAGSSLRLACATSGGVFNIREISWYRQPPGKQREWVATIASGGATNYAN
SIKGRFTASRDNAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNAFEVWGQGTQVTV
(서열번호 108)

CDR1: GGVFNIRP (서열번호 109)

CDR2: IASGGAT (서열번호 110)

CDR3: NAFEV (서열번호 111)

B10:

QVQLQQSGGGLVQAGGSLRLACTTSGGIFNIREISWYRQPPGMQREWVATIASGGATNYAN
SIKGRFTASRDNAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNTLNFWGRGTQVTV
(서열번호 112)

CDR1: GGIFNIRP (서열번호 101)

CDR2: IASGGAT (서열번호 110)

CDR3: NTLNF (서열번호 113)

D02:

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLACTTSGGIFNIREISWYRQPPGMQREWVATIASGGATNYAN
SIKGRFTASRDNAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNVFEIWGQGTQVTV
(서열번호 114)

CDR1: GGIFNIRP (서열번호 101)

CDR2: IASGGAT (서열번호 110)

CDR3: NVFEI (서열번호 115)

A03:

QVQLQQSGGGLVQAGGSLRLACITSGGIFNIREISWYRQPPGKQREWVATIASGGAANYAN
SIKGRFTASRDNAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCNAFENWGQGTQVTV
(서열번호 116)

CDR1: GGIFNIRP (서열번호 101)

CDR2: IASGGAA (서열번호 117)

CDR3: NAFEN (서열번호 118)

[0192]

hz28A2v1

QVQLQESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 119)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

hz28A2v1-1

EVQLQESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 120)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

hz28A2v2

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 121)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

hz28A2v3

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 122)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

[0193]

hz28A2v4:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVTTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 123)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

hz28A2v5:

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKEISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKP

(서열번호 124)

CDR1: GGIFAIKP (서열번호 105)

CDR2: TTSSGAT (서열번호 106)

CDR3: NVFEY (서열번호 107)

[0194]

[0195] 다른 실시형태에서, PD-L1 결합 부분은 적어도 하기에 제시된 바와 같은 IgV 도메인을 함유하는 PD-1의 세포외 도메인으로부터 유래된다.

PTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRF
RVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVT
(서열번호 125)

[0196]

[0197] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 공지된 항-PDL1 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 내용이 전체적으로 참고로 포함된 PCT 공개 제WO 2016/149201호에 개시된 항체 서열을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

[0198] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 가변 중쇄(VH) 서열과 가변 경쇄(VL) 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGFSWVRQAPGQGLEWMGWITAYNGNTNYA
QKLQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARDYFYGMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 126)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 127)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLHADTGITKFS
QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGT
(서열번호 128)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANHA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 129)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVVHWVRQAPGKGLEWVSGNSGNIGYADSV
KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 130)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRAHYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 131)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYA
QKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 132)

[0199]

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSANYA
QKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYYMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 133)

QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPLFGIAHYA
QKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 134)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGRIEYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 135)

QMQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYFWSGFSAFDIWGKGTLVTVS
(서열번호 136)

VL 서열:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK (서열번호 137)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (서열번호 138)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 139)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호 140)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK (서열번호 141)

[0200]

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTRLEIK (서열번호 142)

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK (서열번호 143)

DIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGRAPKVLIYKASTLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPWTFGQGTKLEIK (서열번호 144)

[0201]

[0202] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 145)

VL 서열:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK (서열번호 146)

[0203]

[0204] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA
(서열번호 147)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSWIHWVRQAPGKGLEWVAWILPYGGSSYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA
(서열번호 148)

VL 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (서열번호 149)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNVPWTFGQGTKVEIKR (서열번호 150)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAPPWTFGQGTKVEIKR (서열번호 151)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTVPWTFGQGTKVEIKR (서열번호 152)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVINTFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTVPRTFGQGTKVEIKR (서열번호 153)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGVPRTFGQGTKVEIKR (서열번호 154)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLFTPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 155)

[0205]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFITPTTFGQGTKVEIKR (서열번호 156)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYTPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 157)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFFYTPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 158)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLFTPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 159)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYTPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 160)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWYHPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 161)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFYIPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 162)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYWYTPTTFGQGTKVEIKR (서열번호 163)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYFIPPTFGQGTKVEIKR (서열번호 164)

[0206]

[0207] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

METGLRWLLLVAVLKGVQCLSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTITNYHMFWVRQAPGK
GLEWIGVITSSGIGSSSTTYYATWAKGRFTISKTSTTVNLRITSPTTEDTATYFCARDYFT
NTYYALDIWGPGTLVTVSS (서열번호 165)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 166)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLHADTGITKFS
QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 167)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANHA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 168)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVVHWVRQAPGKGLEWVSGISGNSGNIGYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 169)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRAHYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 170)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYA
QKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 171)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSANYA
QKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYYMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 172)

[0208]

QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPLFGIAHYA
QKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVS
S (서열번호 173)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGRIEYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 174)

VL 서열:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCALVMTQTPSSTSTAVGGTVTIKCQASQSISVYLAWYQQK
PGQPPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSRSGTEYTLTISGVQREDAATYYCLGSAGS
(서열번호 175)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK (서열번호 176)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (서열번호 177)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 178)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호 179)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK (서열번호 180)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTRLEIK (서열번호 181)

[0209]

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK (서열번호 182)

[0210]

[0211] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYA
DTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 183)

VL 서열:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL
(서열번호 184)

[0212]

[0213] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함

하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVKLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGYSITSDYWNWIRKFPGNKLEYVGYISYTGSTYYNP
SLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTSEDTATYYCARYGGWLSPFDYWGQGTTLTVSS
(서열번호 185)

EVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYSINWIRQPPGKGLEWLGVMWAGGGTNSNS
VLKSRLIISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARYYGNSPYYAIDYWGQGTSVTVSS
(서열번호 186)

[0214]

EVKLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGYSIISDYWNWIRKFPGNKLEYLGYISYTGSTYYNP
SLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARRGGWLLPFDYWGQGTTLTVSS
(서열번호 187)

EVKLQESGPSLVKPGASVKLSCKASGYTFTSYDINWVKQRPGQGLEWIGWIFPRDNNTKYN
ENFKGKATLTVDTSSTTAYMELHSLTSEDSAVYFCTKENWVGDFDYWGQGTTLTLSS
(서열번호 188)

EVQLQQSGPDLVTPGASVRISCQASGYTFPDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDIDPNYGGTTYN
QKFKGKAILTVDRSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGALTDWGQGTSLTVSS
(서열번호 189)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQSPRPLIYAAFNRATGIPARF
SGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 190)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQGLEWMGDIDPNYGGTNYA
QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS
(서열번호 191

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEWMGDIDPNYGGTNYN
QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS
(서열번호 192)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEWMGDIDPNYGGTNYN
QKFQGRVTMTVDRSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS
(서열번호 193)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGDIDPNYGGTTYA
ASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCTRGALTDWGQGTMVTVSS
(서열번호 194)

[0215]

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGDIDPNYGGTTYN
ASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS
(서열번호 195)

VL 서열:

DIVMTQSHKLMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDR
FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQDSSYPLTFGAGTKVELK (서열번호 196)

DIVTTQSHKLMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDR
FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQDSSYPLTFGAGTKVELK (서열번호 197)

DIVMTQSPSSLAVSVGEKVSMGCKSSQSLLYSSNQKNSLAWYQQKPGQSPKLLIDWASTRE
SGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYGYPLTFGAGTKLELK
(서열번호 198)

DIVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSIRYMHWYQQKPGTSPKRWISDTSKLTSGVPARF
SGSGSGTSYALTISSMEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGGGTKLEIK (서열번호 199)

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIYWFQQKPGSSPKPWIYATFNLASGVPARF
SGSGSGTSYSLTISRVETEDAATYYCQQWSNNPLTFGAGTKLELK (서열번호 200)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQAPRLLIYAAFNRATGIPARF
SGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 201)

QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQSPRPLIYATFNLASGIPARF
SGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 202)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKLLIYAAFNLASGVPSRF
SGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 203)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYAAFNLASGVPSRF
SGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 204)

[0216]

DIQLTQSPSILSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYATFNLASGVPSRF
SGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK (서열번호 205)

[0217]

[0218] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYA
QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARALPSGTILVGGWFDPWGQGTLVTV
SS (서열번호 206)

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYALSWVRQAPGKGLEWVSAISGGGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDVFPETFSMNYGMDVWGQGTLVTV
SS (서열번호 207)

QVQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVLLPCSSTSCYGSVGAFDIWGQGT
TVTVSS (서열번호 208)

QVQLVQSGGSVVRPGESLRLSCVASGFIFDNYDMSWVRQVPGKGLEWVSRVNWNGGSTTYA
DAVKGRFTISRDNTKNSLYLQMNNLRAEDTAVYYCVREFVGAYDLWGQGTTVTVSS
(서열번호 209)

QVQLVQSGAEVKKPGATVKVSCKVFGDTFRGLYIHWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGLRWGIWGWFDPWGQGTLVTVSS
(서열번호 210)

[0219]

EVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKAFGGTFSDNAISWVRQAPGQGPEWMGGIIPIFGKPNYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMVLSSLRSEDTAVYYCARTMVRGFLGVMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 211)

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQFVTIFGVPRYGMDVWGQGTTVT
VSS (서열번호 212)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRQMFGAGIDFWGPGTLVTVSS
(서열번호 213)

EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGTFGTYALNWVRQAPGQGLEWMGRIVPLIGLVNYA
HNFEGRISITADKSTGTAYMELSNLRSDDTAVYYCAREVYGGNSDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 214)

QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTLSSHGITWVRQAPGQGLEWMGWISAHNGHASNA
QKVEDRVTMTTDTSTNTAYMELRSLTADDTAVYYCARVHAALYYGMDVWGQGTLVTVSS
(서열번호 215)

QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSRHGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSVKYYA
DSMKGRFSISRDNSNNTLYLQMDSLRADDTAVYYCARGLSYQVSGWFDPWGQGTLVTVSS
(서열번호 216)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFSGSIDTSSNSASLTISGLKTKDEADYYCQSYDGITVIFGGGTKLTVL
(서열번호 217)

NFMLTQPHSVSGSPGKTVTLPCTRSSGSIASHYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNKRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLSISGLKTEDEADYYCQSYDSSNRWVFGGGTKLTVL
(서열번호 218)

[0220]

LPVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGLNVGSYRIYWYQQKPGSRPQYLLNYKSDSNKQQA
SGVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWYSSAVVFGGGTKLTVL
(서열번호 219)

VL 서열:

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGNIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGTKLTVL
(서열번호 220)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRF
SGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHYVFGTGTKVTVL (서열번호 221)

LPVLTQAPSVSVAPGKTARITCGGSDIGRKSVHWYQQKPGQAPALVIYSDRDRPSGISERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDNNSDHYVFGAGTELIVL (서열번호 222)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLPFGGGTKLTVL (서열번호 223)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGNSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRATGIPDR
FSGSGAGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQHTIPTFSFGPGTKVEVK (서열번호 224)

DIVMTQTPSFLSASIGDRVTITCRASQGIGSYLAWYQQRPGEAPKLLIYAASTLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQLNNYPITFGQGTRLEIK (서열번호 225)

QSALTQPPSVSVSPGQTANIPCSGDKLGNKYAYWYQQKPGQSPVLLIYQDIKRPSRIPERF
SGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQTWDNSVVFGGGTKLTVL (서열번호 226)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDSNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSNNRHVIFGGGTKLTVL
(서열번호 227)

[0221]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGNIGTNYVQWYQQRPGSAPVALIYEDYRRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLIISGLKPEDEADYYCQSYHSSGWEFGGGTKLTVL
(서열번호 228)

QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL (서열번호 229)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTTPSVFGGGTKLTVL
(서열번호 230)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWTSPHNGLTAFA
QILEGRVTMTTDTSTNTAYMELRNLTFDDTAVYFCAKVHPVFSYALDVWGQGTLVTVSS
(서열번호 231)

EVQLVESGAEVMNPGSSVRVSCRGSGGDFSTYAFSWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSDDTAVYYCARDGYGSDPVLWGQGTLVTVSS
(서열번호 232)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYA
QKVQGRVTMTTDTSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARGDFRKPFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 233)

[0222]

[0223] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVQSGPELKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYN
EMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS
(서열번호 234)

[0224]

EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYN
EMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS
(서열번호 235)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYN
EMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS
(서열번호 236)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYN
EMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS
(서열번호 237)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYN
EMFKGRATITSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS
(서열번호 238)

VL 서열:

DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEEEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK
(서열번호 239)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK
(서열번호 240)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK
(서열번호 241)

[0225]

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK
(서열번호 242)

[0226]

[0227] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTIYDSSGYSFDYWGQGTLVTVS
S (서열번호 243)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYA
QKFQGRVSMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIYGNYYGMDIWGQGTTVTV
SS (서열번호 244)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLAVPGAFDIWGQGTMVTVSS
(서열번호 245)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLVTELDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 246)

EVQLVESGSEVEKPGSSVKVSCKASGGTFSDSGISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYYA
QKFQDRVTITADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHLPWYFDLWGRGTLVTVSS
(서열번호 247)

[0228]

EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYYYYYMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 248)

EVQLLESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSRYALSWVRQAPGQGPEWVGAIIPIFGTPHYS
KKFQDRVIITVDTSTNTAFMELSSLRFEDTALYFCARGHDEYDISGYHRLDYWGQGTLVTV
SS (서열번호 249)

QVQLVQSGSELKKPGSSVKVSCKASGYSFSGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVTNYV
RRFQGRVTMTRDTSLSTAYMELSGLTADDTAVYYCARDENLWQFGYLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 250)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYA
QKFQDRVSITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLPWVFFAWGQGTLVTVSS
(서열번호 251)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 252)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 253)

EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQPPGKGLEWLAVISYDGSYKIHA
DSVQGRFTISRDNAKNSVFLQMNSLKTEDTAVYYCTTDRKWLAWHGMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 254)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQHWGQGTLVTVSS
(서열번호 255)

[0229]

EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYA
QKFQGRLTITADKSSYTSYMDLSSLRSDDTAVYYCARDHFYGSGGYFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 256)

EVQLLESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYDINWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYA
ESFQGRVTMTADHSTSTAYMELNNLRSEDTAVYYCARDRWHYESRPMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 257)

EVQLVESGGGLVRPGGSLRLACAASGFSFSDYYMTWIRQAPGRGLEWIAYISDSGQTVHYA
DSVKGRFTISRDNTKNSLFLQVNTLRAEDTAVYYCAREDLLGYYLQSWGQGTLVTVSS
(서열번호 258)

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN
DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDEPRAVAGSQAYYYGMDVWG
QGTTVTVSS (서열번호 259)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYA
QKFQGRVTMTRDTSTSTVHMELSSLRSEDTAVYYCARDLFPHIYGNYYGMDIWGQGTTVTV
SS (서열번호 260)

QMQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 261)

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 262)

[0230] VL 서열:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNNSNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGVWDGSLTTGVFGGGTKLTVL
(서열번호 263)

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQLHTFPLTFGGGTKVEIK (서열번호 264)

QPVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNFVSWYRQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGTNSLGIFGTGTKLTVL
(서열번호 265)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSDIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDNSLSPHLLFGGGTKLTVL
(서열번호 266)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNMGNNYVSWYKQVPGTAPKLLIYENDKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDNSLSGFVFASGTKVTVL
(서열번호 267)

QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPNLMIYDVSKRSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTGISTVVFGGGTKLTVL (서열번호 268)

QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGGFNNLLFGGGTKLTVL
(서열번호 269)

DIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQRISAYVNWYQQKPGKAPKVLIYAASSLRSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호 270)

QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYDSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSIFFYVFGTGTKVTVL
(서열번호 271)

[0231]

LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTTSDIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTKLTVL
(서열번호 272)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYRSSTLGPVFGGGTKLTVL
(서열번호 273)

QAGLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLLPSGVSD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVL
(서열번호 274)

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTTHVFGTGTKVTVL
(서열번호 275)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSVWVFGGGTQLTVL
(서열번호 276)

QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGRAPRLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCSSYTSGGTLGPVFGGGTKLTVL
(서열번호 277)

QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
(서열번호 278)

AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 279)

[0232]

QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYRQHPGKAPKLMIYDVSYRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTDSSTRYVFGTGTKLTVL
(서열번호 280)

QPVLTQPPSASGTPGQRVAISCSGSRSNIEINSVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSWDSSLSADVFGTGTKLTVL
(서열번호 281)

QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
(서열번호 282)

QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRHSGVP
DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAEFFCGTWDSRLTTYVFGSGTKLTVL
(서열번호 283)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL
(서열번호 284)

VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCAASSLQSWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESGVPSRFSGS
GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 285)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLTVL
(서열번호 286)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL
(서열번호 287)

[0233]

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 288)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 289)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 290)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 291)

[0234]

[0235] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄(HC)와 경쇄 서열(LC)의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

HC 서열:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFN
EKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호 292)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD

[0236]

WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK (서열번호 293)

LC 서열:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESG
VPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 294)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 295)

[0237]

[0238] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK
(서열번호 296)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 297)

HC 서열:

[0239]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 298)

VL 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (서열번호 299)

LC 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 300)

[0240]

[0241] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFWMSWVRQAPGKGLEWVANINQDGTEKYYV
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCANTYYDFWSGHFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 301)

[0242]

QEHLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAALWSDGSNKYYA
DSVKGRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRGAPGIPIFGYWGQGTLVTVSS
(서열번호 302)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKRKTDGGTTD
YAAPVKGRFTISRDDSKNTLHLQMNSLKTEDTAVYYCTTDDIVVVPAVMREYYFGMDVWGQ
GTTVTVSS (서열번호 303)

QVQLVQSGAEVKKPGASVQVSCKASGYSFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGTKKYA
HKFQGRVTMTRDTSIDTAYMILSSLISDDTAVYYCARDEDWNFGSWFDSWGQGTLVTVSS
(서열번호 304)

QVHLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGHGLEWMGWLNPNTGTTKYI
QNFQGRVTMTRDTSSSTAYMELTRLRSDDTAVYYCARDEDWNYGSWFDTWGQGTLVTVSS
(서열번호 305)

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMTWVRQAPGRGLEWVSGIHWHGKRTGYA
DSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLKGEDTALYHCVRGGMSTGDWFDPWGQGTLVIVSS
(서열번호 306)

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMTWVRQVPGKGLEWVSGIHWSGRSTGYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGGMSTGDWFDPWGQGTLVTVSS
(서열번호 307)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGSNYMNWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYAD
SVKGRFTISRLTSKNTLYLQMSSLRPEDTAVYYCARGIRGLDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 308)

EERLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGITVGTNYMNWVRQAPGKGLEWVSVISSGGNTHYAD
SVKGRFIMSRQTSKNTLYLQMNSLETEDTAVYYCARGIRGLDVWGQGTMVTVSS
(서열번호 309)

[0243]

QVQLVQSGAEVKMPGSSVRVSCKASGGIFSSSTISWVRQAPGQGLEWMGEIIPVFGTVNYA
QKFQDRVIFTADESTTTAYMELSSLKSGDTAVYFCARNWGLGSFYIWGQGTMVTVSS
(서열번호 310)

EVQLVESGGDLVHPGRSLRLSCAASGFPFDEYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWSNNNIGYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRPEDTAFYYCAKSGIFDSWGQGTLVTVSS
(서열번호 311)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVTLISYEGRNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRTLYGMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 312)

QVTLRESGPALVKTTQTLTLTCTFSGFSLSTNRMCVTWIRQPPGKALEWLARIDWDGVKYY
NTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATFYCARSTSLTFYYFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 313)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEFTVGTNHMNWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGNTFYAD
SVKGRFTISRHTSKNTLYLQMNSLTAEDTAVYYCARGLGGMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 314)

EVQLVESGGGLVQRGESLRLYCAASGFTFSKYWMNWVRQAPGKGLEWVANIKGDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYWGSGYYFDFWGQGTLVTVSS
(서열번호 315)

EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRADDTAVYYCARDDIVVVPAPMGYYYYYFGMDVWGQ
GTTVTVSS (서열번호 316)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWTGGNMDYA
NSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLRAADTALYYCVKDIRGIVATGGAFDIWGRGTMVTVS
S (서열번호 317)

[0244]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGTNYMNWVRQAPGKGLEWISVIYSGGSTFYAD
SVKGRFTISRQTSQNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCARGIRGFDIWGQGTMVTVSS
(서열번호 318)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNYMNWVRQAPGKGLEWVAVIYSSGSTYYID
SVKGRFTISRLTSKNTVYLQMSSLNSEDTAVYYCARGIRGFDIWGQGTMVTVSS
(서열번호 319)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTIDDSAMHWVRQTPGKGLEWVSGISWKSGSIGYA
DSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTALYYCVKDIRGNWNYGGNWFDPWGQGTLVTV
SS (서열번호 320)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTVGVNHMNWVRQAPGKGLEWVSVIFSSGRTFYGD
YVKGRLTIFRQTSQNTVYLQMNSLRSEDTAIYYCARGIGGLDIWGRGTMVTVSS
(서열번호 321)

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYALHWVRQAPGKGLEWVSGISWTGGTIDYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSSLRTEDTAIYYCTRDIRGNWKYGGWFDPWGQGTLVTVS
S (서열번호 322)

QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYYMHWVRQAPGQGLDWMGWISPNSGFTNYA
QKFQGRVTMTRDTSINTFYMELSGLRSDDTAVYYCAREGSTHHNSFDPWGQGTLVTVSS
(서열번호 323)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGTNFMNWVRQAPGKGLEWVSAIYSGGTANYAD
SVKGRFTISRDTSRNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGGGMDVWGQGTTVTVSS
(서열번호 324)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNTYVLSWVRQAPGQGLEWMGEIIPILGAANYA
QNFQGRVTFTTDESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDRTSGGFDPWGQGTLVTVSS
(서열번호 325)

QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYIFTHYGISWVRQAPGQGLEWVGWISPYNGYTDYA
QKLQGRVTLTTDTSTTTAYMELRNLRSDDTAMYYCSRGRGPYWSFDLWGRGTLVTVSS
(서열번호 326)

[0245]

VL 서열:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYHSYSYTFGQGTKEIK (서열번호 327)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYTASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVAIK (서열번호 328)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 329)

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQTLVHGDGNTYLSWIQQRPGQPPRLLIYKVSNQFS
GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGLYFCMQATHFPITFGQGTRLEIK
(서열번호 330)

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSPSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFS
GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATHFPITFGQGTRLEIR
(서열번호 331)

DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 332)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 333)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTINIYLNWYQQKPGRAPRLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 334)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSMSSYLNWYQQKPGRAPKLLIFAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 335)

[0246]

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSFNFNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFGVFYCQQYESAPWTFGQGTKVEIK (서열번호 336)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
GGSGTDFTLTISSLRPEDFATYYCQQSYCTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 337)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 338)

DRVTITCRASQVISNYLAWYQQKPGKVPRLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDVATYYCQKYNSAPRTFGQGTKVEIK (서열번호 339)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSFQNAVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPLTFGGGTKVEIK (서열번호 340)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 341)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK (서열번호 342)

[0247]

[0248] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QSLEESGGRLVKPDETLTITCTVSGIDLSSNGLTWVRQAPGEGLEWIGTINKDASAYYASW
AKGRLTISKPSSTKVDLKITSPTTEDTATYFCGRIAFKTGTSIWGPGTLVTVSS
(서열번호 343)

VL 서열:

AIVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASESVYSNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVP
SRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCIGGKSSSTDGNAFGGGTEVVVR
(서열번호 344)

[0249]

[0250] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNIVATITPLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 345)

QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIFANNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSAALDITGLQTGDEADYYCGTWDSDLRAGVFGGGTKLTVL
(서열번호 346)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTIYDSSGYSFDYWGQGTLVTVS
S (서열번호 347)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 348)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 349)

[0251]

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 350)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 351)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 352)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 353)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYA
QKFQDRVSITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLPWVFFAWGQGTLVTVSS
(서열번호 354)

QMQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 355)

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYA
DSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 356)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITPLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 357)

[0252]

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITPLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 358)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITPLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 359)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTANYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITPLDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 360)

VL 서열:

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 361)

AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYTTSSLKSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISRLQPEDFATYYCQQSYSSTWTFGRGTKVEIK (서열번호 362)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNNSNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGVWDGSLTTGVFGGGTKLTVL
(서열번호 363)

LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTTSDIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTKLTVL
(서열번호 364)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYRSSTLGPVFGGGTKLTVL
(서열번호 365)

[0253]

QAGLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLLPSGVSD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVL
(서열번호 366)

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTTHVFGTGTKVTVL
(서열번호 367)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSVWVFGGGTQLTVL
(서열번호 368)

QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGRAPRLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCSSYTSGGTLGPVFGGGTKLTVL
(서열번호 369)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL
(서열번호 370)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAWVFGGGTKLTVL
(서열번호 371)

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD
RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL
(서열번호 372)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 373)

[0254]

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 374)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 375)

SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLTVL (서열번호 376)

[0255]

[0256] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

QVQLVQSGSEVKKSGSSVKVSCKTSGGTFSITNYAINWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGAAK
YAQKFQDRVTITADESTNTAYLELSSLTSEDTAMYYCARGKRWLQSDLQYWGQGTLVTVSS
(서열번호 377)

VL 서열:

QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGSYDLVSWYQQSPGKVPKLLIYEGVKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGTRNFVFGGGTQLTVL
(서열번호 378)

[0257]

[0258] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 서열과 VL 서열의 조합을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

VH 서열:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGQSRPGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 379)

[0259]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGQSWPGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 380)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGQSFPGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 381)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 382)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSAGYDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 383)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSKGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 384)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWKQGIVTVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTV
(서열번호 385)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRNGIVTVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 386)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIWKQGMVTVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 387)

[0260]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRQGLATAYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 388)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSEIVATGILTSYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 389)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIGRQGLITVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 390)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWYQGLVTVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 391)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIWKQGFATADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 392)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWKQGIVTVYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 393)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRQGLATAYD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 394)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRNGIVTVYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 395)

[0261]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRNGIVTVYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSAGYDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 396)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWRNGIVTVYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSKGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 397)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMetSWVRQAPGKGLEWVSSIWYQGLVTV
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMetNSLRAEDTAVYYCAKWSAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 398)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWYQGLVTVYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSAGYDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 399)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIWYQGLVTVYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWSKGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 400)

VL 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASTLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDNGYPSTFGQGTKVEIKR (서열번호 401)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASTLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDNGYPSTFGQGTKVEIKR (서열번호 402)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDNGYPSTFGGGTKVEIKR (서열번호 403)

[0262]

[0263] 일부 실시형태에서, PDL1 결합 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 쇄 Fv(scFv) 서열을 포함하는 항체 서열 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래된다.

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITASGQRTTYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKIAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYKA
SRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRALKPVTFGQGTKVEIKR
(서열번호 404)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINKDGHYTSYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNLDEFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR
(서열번호 405)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIMATGAGTLYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGAGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSA
SQLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSRPSTFGQGTKVEIKR
(서열번호 406)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLQWVSTITSSGAATYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYTGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYNA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYTYGPGTFGQGTKVEIKR
(서열번호 407)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSTGGATAYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSAGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYA
STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDNGYPSTFGQGTKVEIKR
(서열번호 408)

[0264]

[0265] **PDL1 x 41BB 이중 표적화**

[0266] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 41BB에 결합하는 TBD 및 PDL1에 대해서 지향되는 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 분자이다. 이들 실시형태에서, PDL1에 대한 결합은 추가적인 가교결합 기능을 제공할 수 있고, TNFRSF 활성화는 1개 또는 2개의 항-41BB TBD 만으로 달성될 수 있다. 이들 실시형태에서, TNFRSF 신호전달은 PDL1 발현 세포의 존재에 의해서 향상 및 집중된다.

4가 41BB 효능제: hzRH3v5-1

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKPG
GGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGS**EVQLLES**
GGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAESVKGRFT
ISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKPGG
(서열번호 448)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hzRH3v5-1

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGS**EVQLL**
ESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIESGRNTVYAESVKGR
FTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKPGGGGDK
THTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 449)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hzRH3v5-2

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGS**EVQLL**
ESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIYSGRNTVYAESVKGR
FTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKPGGGGDK

[0267]

THTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 450)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hzRH3v5-16

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGS**EVQLL**
ESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPGKRREFVAAIYSGSSTVYAESVKGR
FTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKPGGGGDK
THTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 451)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hz4E01v16

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLL
ESGGG**EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWQGG**
STDYVESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWG
QGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 452)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hz4E01v18

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLL
ESGGG**EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGG**
STDYVESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWG
QGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

[0268]

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 453)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hz4E01v21

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLL
ESGGG**EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFSNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWGGG**
STDYVESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWG
QGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 454)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hz4E01v22

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLL
ESGGG**EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFGNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWSGG**
STDYVESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWG
QGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 455)

이중특이적 PDL1 x 41BB: hz28A2v5 x hz4E01v23

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGIFAIKPISWYRQAPGKQREWVSTTTSSGATNYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCNVFEYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLL
ESGGG**EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGWAFSNYGMAWFRQAPGKEREFVSRLAWSGG**
STDYVESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQRSYSRYDIRTPQTYDYWG
QGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

[0269]

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 456)

[0270]

[0271] **폴레이트 수용체 알파(FRα) 표적화**

[0272] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 TBD 및 폴레이트 수용체 알파(FRα)에 대해서 지향되는 결합 도메인을 함유하는 다중특이적이다. 이들 실시형태에서, FRα에 대한 결합은 추가적인 가교결합 기능을 제공할 수 있고, TNFRSF 활성화는 1개 또는 2개의 TBD 만으로서 달성될 수 있다. 이들 실시형태에서, TNFRSF 신호전달은 FRα 발현 세포의 존재에 의해서 향상 및 집중된다.

[0273] 예시적인 FRα -표적화 단일 도메인 서열이 하기에 제시된다.

Fra-5:

QLQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIMFYISDMGWYRQAPGKQREFVAIITSGGTTNYAD
SVEGRFSISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCTAHGPTYGSTWDDLWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 409)

CDR1: GIMFYISD (서열번호 410)

CDR2: TITSGGTTNY (서열번호 411)

CDR3: TAHGPTYGSTWDDL (서열번호 412)

[0274]

Fra-6:

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASETFGVVFTLGWYRQTPGKQREFVARVTGTDTVDYAD
SVKGRFTISSDFARNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNTGAYWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 413)

CDR1: TFGVVFT (서열번호 414)

CDR2: VTGTDTV (서열번호 415)

CDR3: NTGAY (서열번호 416)

Fra-57:

QVQLVQSGGGLVQTGGSLRLSCAASGRTASTYSMGWFRQAPGKERQFVARIIWSTGSTYYT
NSVEGRFTISRDIAKNTLYLQMNSLEPEDTAVYYCTAREPTGYDYWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 417)

CDR1: GRTASTYS (서열번호 418)

CDR2: IWSTGST (서열번호 419)

CDR3: TAREPTGYDY (서열번호 420)

1A3:

QLQLQESGGGLVQAGGSLGLSCAASGSIFRFGARGWYRQAPGKQRELVAIITSGGSTNYAD
SVQGRFTISRDNAKNMVYLQMNGLKSGDTAVYYCAADRSDAVGVGWDYWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 421)

CDR1: GSIFRFGA (서열번호 422)

CDR2: ITSGGST (서열번호 423)

CDR3: AADRSDAVGVGWDY (서열번호 424)

1F3:

QVQLQQSGGGLVQTGGSLRLSCAASGRTASTYSMGWFRQAPGKERQFVARIIWSTGSTYYT
NSVEGRFTISRDIAKNTLYLQMNSLEPEDTAVYYCTARDPTGYDYWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 425)

CDR1: GRTASTYS (서열번호 418)

CDR2: IIWSTGST (서열번호 426)

CDR3: TARDPTGYDY (서열번호 427)

[0275]

1G10:

QLQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIDATAWYRQAPGKQRELVAIITSSGSTNYPD
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLNPEDTALYSCNAITRMGGSTYDFWGQGTQVTVKPGG
(서열번호 428)

CDR1: GSIFSIDA (서열번호 429)

CDR2: ITSSGST (서열번호 430)

CDR3: NAITRMGGSTYDF (서열번호 431)

[0276]

[0277] 본 개시내용은 하기 실시예에 추가로 기술될 것이며, 이는 청구범위에 기술된 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는다.

[0278] **실시예**

[0279] **실시예 1. 41BB-표적화 단일 도메인 항체는 41BB에 결합한다**

[0280] 본 명세서에서 1G3(서열번호 432), 1H4(서열번호 436), 1H1(서열번호 440), 4H4(서열번호 16), 1H8(서열번호 444), 4F5(서열번호 23), 및 4E1(서열번호 20)이라 지칭되는 41BB-표적화 단일 도메인 항체(sdAb)는 재조합 인간 41BB(도 2A), 시노몰거스 41BB(도 2B)에 결합한다. 본 명세서에서 4F5(서열번호 23), 4H04(서열번호 16), 4E01(서열번호 20), RH03(서열번호 25), 및 D1(서열번호 29)이라 지칭되는 41BB-표적화 단일 도메인 항체(sdAb)는 CHO 세포의 세포 표면 상에서 발현된 인간 41BB에 결합한다(도 3). 본 명세서에서 4H04, RH03이라 지칭되는 41BB-표적화 sdAb는 시노몰거스 41BB에 결합한다. 도 2A, 도 2B, 및 도 4의 경우, 결합은 ELISA에 의해서 평가되었는데, 여기서 재조합 41BB-mFc 융합 단백질(마우스 Fc 영역에 작동 가능하게 연결된 41BB를 함유하는 융합 단백질)은 메디소프 96 웰 플레이트 상에 고정되어 있었다. 도 3의 경우, 결합은 41BB 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가되었고, 데이터는 중간 형광 강도로서 나타낸다.

[0281] **실시예 2. 41BB-표적화 단일 도메인 항체는 41BB를 차단한다**

[0282] 본 명세서에서 4F05(서열번호 23), 4H04(서열번호 16), 4E01 (서열번호 20), RH03 (서열번호 25), 및 D1(서열번호 29)이라 지칭되는 41BB-표적화 단일 도메인 항체(sdAb)는 41BB와 이의 리간드 41BBL 간의 상호작용을 차단한다. RH3을 제외한, 시험된 모든 단일 도메인 항체는 41BB와 41BBL 간의 상호작용을 차단한다. 차단은 재조합 41BB 융합 단백질 및 41BB 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가되었고, 데이터는 중간 형광 강도로서 나타낸다.

[0283] 본 개시내용의 41BB sdAb에 반해서, 종래의 2가 항-41BB 항체는 외인성 가교결합 항-인간 IgG 항체와 추가로 클러스터링되지 않는 한 41BB 신호전달을 유도하지 않는다. 도 6은 외인성 가교결합 항-인간 IgG 항체와 추가로 클러스터링되지 않는 한 41BB 신호전달을 유도하는 미국 특허 제8,337,850호에 개시된 종래의 2가 항-41BB 항체 PF-05082566의 무능력을 입증한다. 도 6에서, 41BB 신호전달은 41BB를 발현하는 NF-kB 리포터 293 세포주를 사용하여 모니터링하였다.

[0284] **실시예 3. PDL1-표적화 단일 도메인 항체는 PDL1에 결합하여, PLD1과 PD1 간의 상호작용을 차단한다**

[0285] 본 명세서에 제공된 연구는 본 개시내용의 PDL1-표적화 sdAb가 세포 표면 PDL1에 결합하여(도 7A), PDL1과 PD1의 상호작용을 차단(도 7B)하는 것을 입증하기 위해서 본 명세서에서 28A10(서열번호 100)이라 지칭된, 예시적인 PDL1 단일 도메인 항체(sdAb)를 사용한다. 결합은 PDL1 발현 CHO 세포 상에서 유세포 분석법에 의해서 평가하였고, 차단은 재조합 PD1 융합 단백질 및 PDL1 발현 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 도 7A 및 7B에 제공된 데이터는 중간 형광 강도로서 제공된다.

[0286] **실시예 4. PDL1-41BB 표적화 융합 단백질**

[0287] 본 개시내용은 적어도 PDL1 및 41BB를 표적으로 하는 융합 단백질을 제공한다. 이들 이중특이적 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질은 PDL1-독립적인 41BB 매개된 신호전달의 효능제이다. 도 8A 및 8B는 개념도이며, 여기서 이중특이적 융합 단백질은 PD-L1 발현 세포(도 8B)에 의해서 결합되지 않는 한 최소 41BB 효능 특성(도 8A)을 갖는다. 도 8C는 41BB 신호전달을 매개하는 PDL1-양성 세포(이 경우, PDL1 형질주입된 CHO 세포의 집단)의 능력 및 41BB 신호전달을 매개하는 PDL1-음성 세포(이 경우, 비형질주입된 CHO 세포의 집단)의 무능력을 입증한다. 2개의 별개의 이중특이적 융합 단백질이 이 도면에 제시되어 있는데, 각각은 별개의 41BB 결합 VHH(예를 들어, 4E01 또는 RH3) 및 동일한 PD-L1 VHH, 28A10을 함유한다. 41BB 신호전달은 41BB를 발현하는 NF-kB 리포터 293 세포주를 사용하여 모니터링하였다. 이러한 리포터 세포주는 NF-kB 유도된 분비된 알칼리성 포스파타제를 구현하여 NF-kB 신호전달을 모니터링한다.

[0288] 본 개시내용의 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질은 인간화된 항-41BB 서열을 포함한다. 본 명세서에 제공된 연구에서, 본 개시내용의 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질은 인간화된 항-41BB 서열, 예컨대 hzRH3v5-1(서열번호 30) 및/또는 hzRH3v9(서열번호 82)을 포함하고, 이것은 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 인간 41BB 및 시노몰거스 41BB(도 9C, 9D)를 비롯한, 인간 및 시노몰거스 41BB(도 9A, 9B) 둘 모두에 결합한다. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다.

[0289] 인간화된 변이체 hzRH3v5-1 및 hzRH3v9는 도 9E에 나타난 바와 같이 세포 표면 41BB에 대한 41BBL의 결합을 차

단하지 않는다. 이들 연구에서, 마우스 Fc 영역을 함유한, 재조합 융합 단백질 41BBL-mFc를 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

[0290] 인간화된 변이체 hzRH3v5-1은 다른 TNFRSF 구성원 OX40 및 GITR과 비교할 때 41BB에 특이적으로 결합한다(도 10). 결합은 주어진 TNFRSF 구성원을 발현하는 CHO 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 평가하였다.

[0291] 추가적인 인간화된 41BB 변이체를 분석하였다. 도 11A, 11B, 11C, 및 11D는 인간(도 11A 및 도 11C) 또는 인간화된 4E01 변이체의 시노몰거스 원숭이(도 11B) 41BB에 대한 결합을 입증한다. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 도 11D는 인간화된 변이체 hz4E01v16, hz4E01v18, hz4E01v21, hz4E01v22 및 hz4E01v23가 세포 표면 41BB에 대한 41BBL의 결합을 차단하는 것을 입증한다. 이들 연구에서, 마우스 Fc 영역을 함유한, 재조합 융합 단백질 41BBL-mFc를 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

[0292] 본 개시내용의 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질은 또한 인간화된 항-PDL1 서열을 포함한다. 본 명세서에 제공된 연구에서, 본 개시내용의 PDL1-41BB 표적화 융합 단백질은 인간화된 항-PDL1 서열, 예컨대 hz28A2v1(서열번호 120), hz28A2v2(서열번호 121), hz28A2v3(서열번호 122), 및 hz28A2v4-1(서열번호 123)을 포함한다. 도 12는 PDL1을 표적화하는 인간화된 단일 도메인 항체의 결합을 입증한다. 결합은 PDL1-발현 CHO 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다.

[0293] 도 13은 INBRX-105-1이라 본 명세서에서 지칭되는, 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 2개의 예시적인 포맷의 개략도이다. INBRX-105-1-A(좌측)는 중심 Fc 영역을 갖고, 대향하는 말단 위치에 위치된 PDL1 결합 도메인 및 41BB 결합 도메인을 갖는 반면, INBRX-105-1-B(우측)는 Fc 영역에 대한 N-말단에 탠덤으로 위치된 PDL1 결합 도메인 및 41BB 결합 도메인을 갖는다.

[0294] 이들 2개의 포맷을 인간 또는 시노몰거스 원숭이 41BB에 결합하여, 41BB과 41BBL 간의 상호작용을 차단하고, PDL1에 결합하여, PDL1과 PD1 간의 상호작용을 차단하는 이들의 능력에 대해서 추가로 평가하였다.

[0295] 특히, 도 14A, 14B, 및 14C는 본 명세서에서 INBRX-105-1-A 및 INBRX-105-1-B라 지칭되고 도 13에 도시된 PDL1 및 41BB를 표적화하는 이중특이적 융합 단백질의 2종의 별개의 포맷에 의한 인간(도 14A) 또는 시노몰거스 원숭이(도 14B) 41BB에 대한 동등한 결합을 입증한다. 결합은 41BB 발현 293프리스타일 세포 상의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 본 명세서에 제공된 연구에서, hzRH3v5-1(서열번호 124)은 두 포맷 모두로 사용된 41BB 결합 도메인이다. 도 14C에 나타낸 바와 같이, hzRh3v5-1을 함유하는 이중특이적 융합 단백질은 세포 표면 41BB에 대한 41BBL 결합을 차단하지 않는다. 이들 연구에서, 41BBL 및 마우스 Fc 영역의 재조합 융합 단백질을 사용하였고, 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 결합된 41BBL을 검출하였다.

[0296] 추가로, 도 15A, 15B, 15C, 및 15D는 본 명세서에서 INBRX-105-1-A 및 INBRX-105-1-B라 지칭되는 PDL1 및 41BB를 표적화하는 이중특이적 융합 단백질의 2종의 별개의 포맷에 의한 동등한 결합(도 15A 및 도 15C) 또는 PD1 차단(도 15B 및 도 15D)을 입증한다. 결합은 인간(도 15A) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15C) PDL1 발현 293프리스타일 세포 상에서의 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 차단은 재조합 인간(도 15B) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15D) PD1-mFc 융합 단백질 중 하나를 사용하여 인간(도 15B) 또는 시노몰거스 원숭이(도 15D) PDL1 발현 293프리스타일 세포 상에서 유세포 분석법에 의해서 평가하였다. 결합된 PD1은 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 본 명세서에 제공된 연구에서, hz28A2v5는 두 포맷 모두로 사용된 PDL1-결합 도메인이다.

[0297] PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질을 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 유도하는 이의 능력에 대해서 평가하였다. 도 16은 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 유도하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 인간화된 버전의 능력을 입증한다. 본 명세서에서 각각 융합 단백질 내에서 반대 말단에 또는 탠덤으로 위치된 PDL1 및 41BB 결합 도메인을 갖는, 2개의 별개의 포맷인, INBRX-105-1-A 대 INBRX-105-1-B를 비교하였다. 현저하게, INBRX-105-1-A 대 INBRX-105-1-B는 동등한 PDL1-독립적인 효능적 활성을 나타낸다. 41BB-발현 HEK293 NF-kB 리포터 세포주를 사용하여 41BB 신호전달을 평가하였고, PDL1-발현 CHO 세포주를 PDL1의 공급원으로서 사용하였다. 이러한 리포터 세포주는 NF-kB 유도된 분비된 알칼리성 포스파타제를 구현하여 NF-kB 신호전달을 모니터링한다.

[0298] PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질에서 결합 도메인에 의한 41BB-특이적 결합 및 PDL1-특이적 결합의 능력을 평가하였다. 도 17A 및 17B는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 41BB-결합 부분에 의한 41BB-특이적 결합을 입증한다. 결합은 유세포 분석법에 의해서 293프리스타일 세포를 발현하는, 41BB

(도 17A) 또는 가장 가까운 동족체, TNFRSF21/DR6(도 17B) 상에서 평가하였다. 항-DR6 항체(인비트로젠)를 DR6 발현에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. 또한, 도 18A, 18B, 및 18C는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 PDL1-결합 부분에 의한 PDL1-특이적 결합을 입증한다. 결합은 유세포 분석법에 의해서 PDL1(도 18A) 및 가장 가까운 동족체 PDL2(도 18B) 또는 VISTA/PDL3(도 18C) 발현 293프리스타일 세포 상에서 평가하였다. PCT 공개 제WO 2015/097536호에 개시된, VSTB174라 공지된 항-VISTA 항체 및 항-PDL2 항체를 각각 PDL2 및 PDL3 발현에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0299] 41BB 및 PDL1 둘 모두에 동시에 결합하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 능력을 평가하였다. 도 19A 및 19B는 PDL1 및 41BB에 동시에 결합하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 능력을 입증한다. INBRX-105-1을 PDL1 발현 K562 세포 상에서 적정하고, 25nM 재조합 41BB-mFc 단백질을 첨가하였다. 결합된 41BB은 항-마우스 IgG-Fc 특이적 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 도 19A는 PDL1 발현 K562 세포에 대한 INBRX-105-1의 결합을 나타낸 그래프이다. 도 19B는 PDL1 발현 세포 상에서 INBRX-105-1에 대한 재조합 41BB의 결합을 나타낸 그래프이다.

[0300] 도 20은 ELISA에서 재조합 PDL1 및 재조합 41BB에 동시에 결합하는 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 능력을 입증한다. INBRX-105-1을 고정된 (메디소프 플레이트) 재조합 PDL1 상에서 적정하고, 그 다음 2 또는 10㎍/㎖ 바이오티닐화된-재조합 41BB(His-태깅됨)를 첨가하였다. 결합된 재조합 41BB를 스트렙타비딘-HRP를 통해서 검출하였다.

[0301] T-세포 활성화 및 증식에 대한 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 효과를 평가하였다. 도 21A, 21B, 및 21C는 T-세포 활성화 및 증식에 대한 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 효과를 입증한다. 여기서 미숙 DC(iDC) 및 수여자 매칭된 T-세포를 구현하는 자가 *시험관내* 공동-배양 시스템을 7일 동안 수행하였다. $PDL1^+$ iDC는 인간 수여자 PBMC로부터의 단핵구 집단(이지셉(EasySep)(상표명) 인간 단핵구 풍부화 키트, 스템셀 테크놀로지스 인크.(STEMCELL Technologies Inc.))을 풍부하게 하고, 이것을 500U/㎖ GM-CSF 및 250U/㎖ IL-4 중에서 7일 동안 배양함으로써 유래되었다. 자가 T-세포를 동시에 풍부하게 하고(이지셉(상표명) 인간 T-세포 풍부화 키트, 스템셀 테크놀로지스 인크.), iDC 도출이 완결될 때까지 저온저장하였다. 풍부해진 T-세포를 iDC에 대략 20:1(T-세포:iDC)로 첨가하고, IL-7의 존재 하에서 적어도 7일 동안 공동-배양하였다. PDL1x41BB 이중특이체, INBRX-105-1은 단일특이적 PDL1 sdAb-Fc 융합 단백질(hz28A2v5-Fc), 41BB sdAb-Fc 융합 단백질(hzRH3v5-1-Fc), hz28A2v5-Fc와 hzRH3v5-1-Fc의 조합물, 항-PDL1 항체 아테졸리투맙, 항-41BB 항체, 유토밀루맙(PF-05082566, 미국 특허 제US8337850호에 개시됨), 또는 항-PD1 항체 프렘브롤리주맙, 및 이들의 조합물보다 INFɣ 유도(도 21A), $CD8^+$ T-세포 증식 매개(도 21B) 및 활성화(도 21C)에서 더 우수하다. 세포 상청액에서 INFɣ 생산을 ELISA를 사용하여 모니터링하였고, 표준 곡선에 정규화하였다. T-세포 증식을 T-세포의 CTV 표지화를 사용하여 유세포 분석법에 의해서 모니터링하였다. T-세포 활성화를 유세포 분석법에 의해서 모니터링된 활성화 마커 CD25의 존재에 의해서 평가하였다. 항체를 10nM에서 사용하였다. INBRX-105-1은 외견상으로 PDL1:PD1 상호작용에 의해서 약화된 낮은 수준 및/또는 긴장성 T-세포 활성화/신호전달 사건을 증가시킨다.

[0302] 도 22A 및 22B는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)에 의해서 매개된 PDL1-독립적인 41BB 효능작용을 입증한다. 이들 연구에서, T-세포를 10nM INBRX-105-1의 존재 또는 부재 하에서 7일 동안 단독으로 또는 자가 미숙 DC(iDC, PDL1-발현), PDL1-발현 K562 세포주 또는 모 K562 세포주(PDL1-음성)와 함께 배양하였다. $CD8^+$ T-세포 증식(도 22A)을 CTV 표지를 사용하여 모니터링하였고, 세포 상청액에서 INFɣ 생산(도 22B)을 ELISA를 사용하여 모니터링하고, 표준 곡선에 정규화하였다.

[0303] 도 23은 T-세포 집단에서 전사 인자를 한정하는 Th1 계통인 T-bet 발현을 향상시키는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1)의 능력을 입증한다. 여기서 T-세포를 INBRX-105-1의 존재 또는 부재 하에서 자가 미숙 DC와 함께 7일 동안 공동-배양하였다. T-bet 발현은 고정화 및 투과화 이후의 세포내 염색을 통해서 유세포 분석법에 의해서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 집단 상에서 평가하였다. INBRX-105-1은 $CD8^+$ T-세포에서 T-bet 발현에 대해서 보다 극적인 효과를 갖는다.

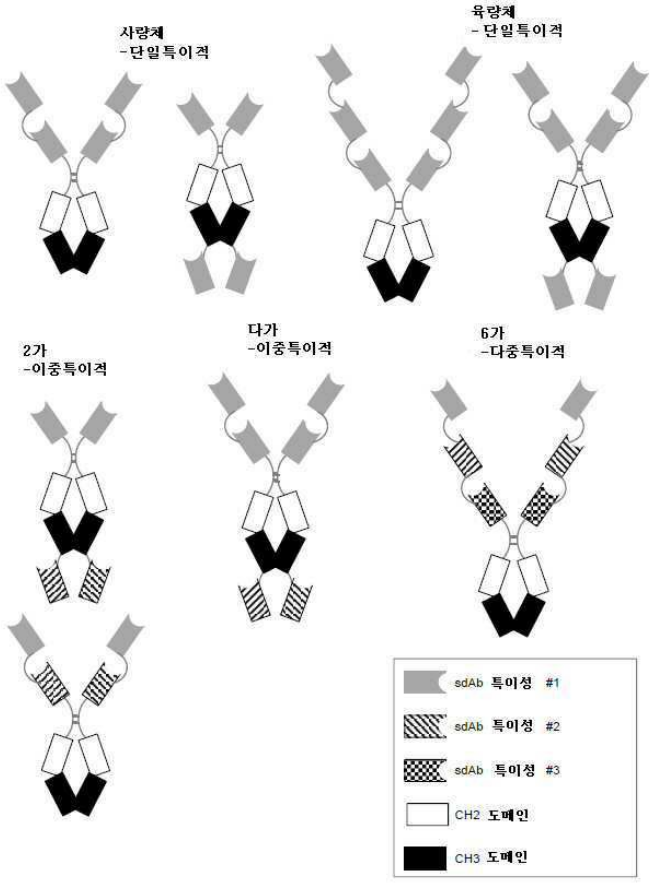
[0304] 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질을 다양한 공지된 단일특이적 항체와 비교하였다. 도 24A 및 24B는 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포로부터 INFɣ(도 24A) 또는 TNFα(도 24B) 생산을 유도하는 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질(INBRX-105-1) 및 단일특이적 항체 아테졸리투맙(항-PDL1)과 유토밀루맙(항-41BB)의 조합물의 능력을 비교한다. 여기서 T-세포를 INBRX-105-1 또는 단일특이적 항체의 조합물의 존재 또는

부재 하에서 자가 미숙 DCs와 함께 7일 동안 공동-배양하였다. INBRX-105-1은 동일한 항원을 표적화하는 단일특이적 항체와 비교할 때 T-세포 공동-자극에서 훨씬 우수하다. 사이토카인 발현은 고정화 및 투과화 이후의 세포내 염색을 통해서 유세포 분석법에 의해서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 집단 상에서 평가하였다.

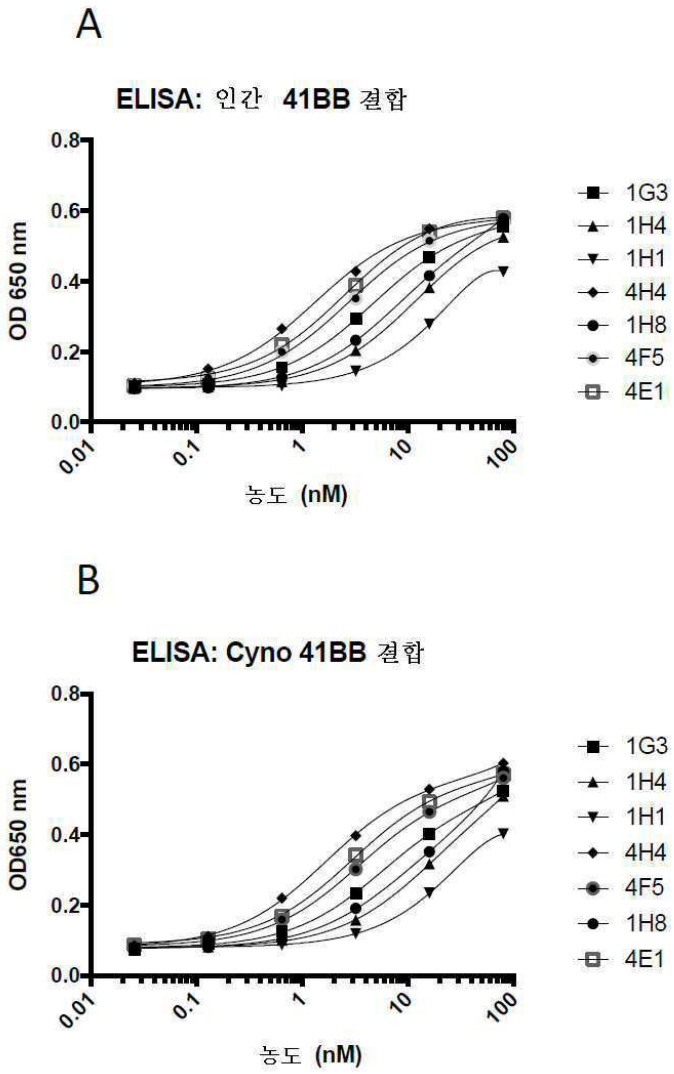
[0305] 도 25A 및 25B는 추가적인 PDL1 양성(도 25A) 또는 음성(도 25B) 세포주의 존재 하에서 4가 41BB-결합 융합 단백질 및 본 개시내용의 PDL1x41BB 이중특이적 융합 단백질의 길항 능력을 입증한다. 특히, 4가 41BB 결합 융합 단백질 만이 PDL1 발현 세포주의 부재 하에서 41BB 신호전달을 유도할 수 있다. 이중특이적 PDL1x41BB 융합 단백질(INBRX-105-1, INBRX-105-2 및 INBRX-105-16) 만이 도 25A에 나타난 바와 같이 세포 표면 PDL1에 결합되는 경우 41BB 신호전달을 유도하였다. 이는 41BB의 2가 관여가 INBRX-105의 경우에서와 같이, 효과적으로 클러스터링하고, 생산적인 41BB 신호전달을 매개하기에 불충분하다는 것을 입증한다. 본 실시예에서와 같이 제2 세포 표면 항원, PDL1의 관여가 41BB의 클러스터링 및 생산적인 신호전달을 가능하게 한다. 여기서 41BB-발현 HEK293 NF-kB 리포터 세포를 사용하였고, PDL1-음성 K562 세포주(도 25B) 또는 안정하게 형질주입된, PDL1-발현 K562 세포주(도 25A) 중 하나와 함께 공동-인큐베이션시켰다. INBRX-105-1은 41BB-표적화 sdAb: hzRH3v5-1을 혼입하고, INBRX-105-2는 41BB-표적화 sdAb: hzRH3v5-2를 혼입하고, INBRX-105-16은 41BB-표적화 sdAb: hzRH3v5-16을 혼입하고, 모두는 hz28A2v5 PDL1-표적화 sdAb를 혼입한다. 본 명세서에서 사용된 4가 41BB-표적화 융합 단백질은 hzRH3v5-1-Fc-hzRH3v5-1을 포함하는 하기 포맷을 갖는다.

도면

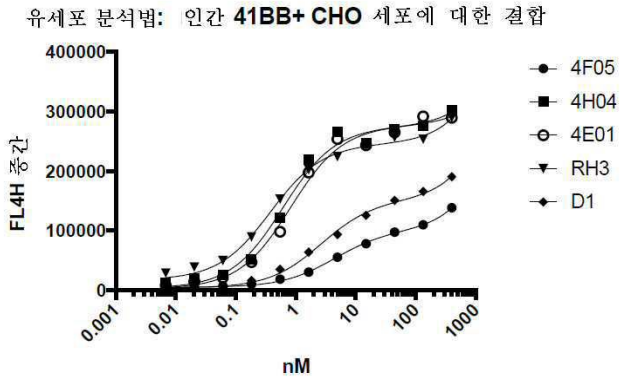
도면1



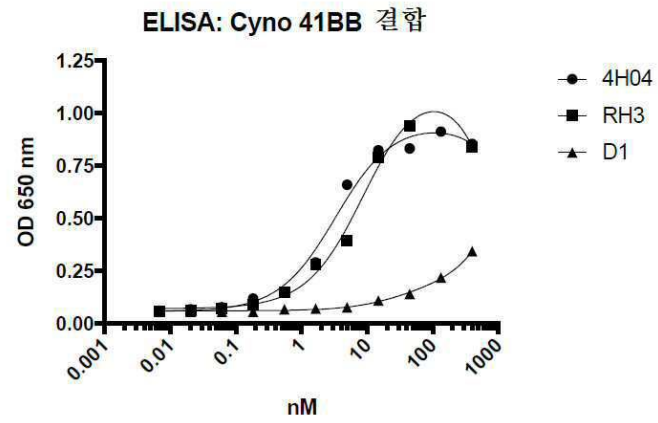
도면2


A
ELISA: 인간 41BB 결합
OD 650 nm
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.01
0.1
1
10
100
농도 (nM)
1G3
1H4
1H1
4H4
1H8
4F5
4E1
B
ELISA: Cyno 41BB 결합
OD650 nm
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.01
0.1
1
10
100
농도 (nM)
1G3
1H4
1H1
4H4
4F5
1H8
4E1

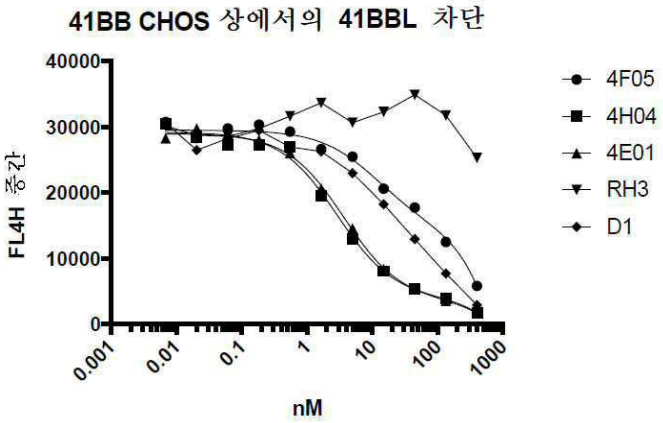
도면3


유세포 분석법: 인간 41BB+ CHO 세포에 대한 결합
FL4H 중간
400000
300000
200000
100000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
4F05
4H04
4E01
RH3
D1

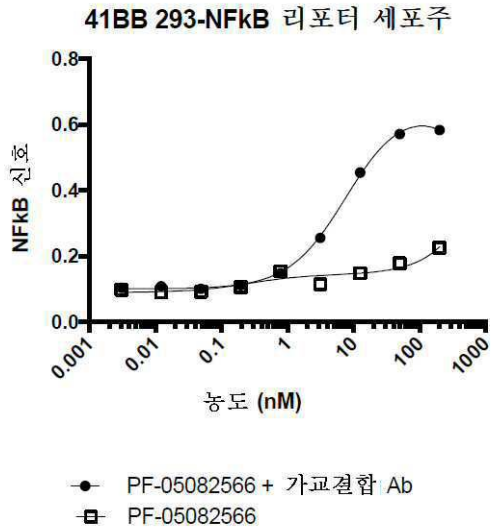
도면4


ELISA: Cyno 41BB 결합
OD 650 nm
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
4H04
RH3
D1

도면5


41BB CHOS 상에서의 41BBL 차단
FL4H 중간
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
4F05
4H04
4E01
RH3
D1

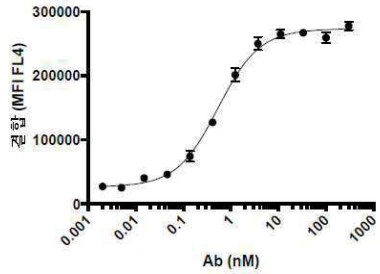
도면6


41BB 293-NFkB 리포터 세포주
NFkB 신호
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 (nM)
PF-05082566 + 가교결합 Ab
PF-05082566

도면7

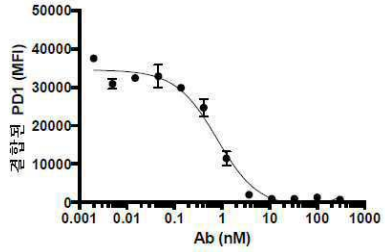
A

유세포 분석법 : 인간 **PD-L1+** 세포에 결합하는 **28A10**

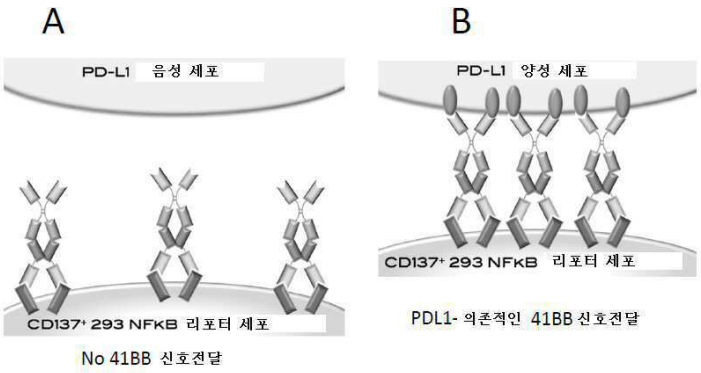


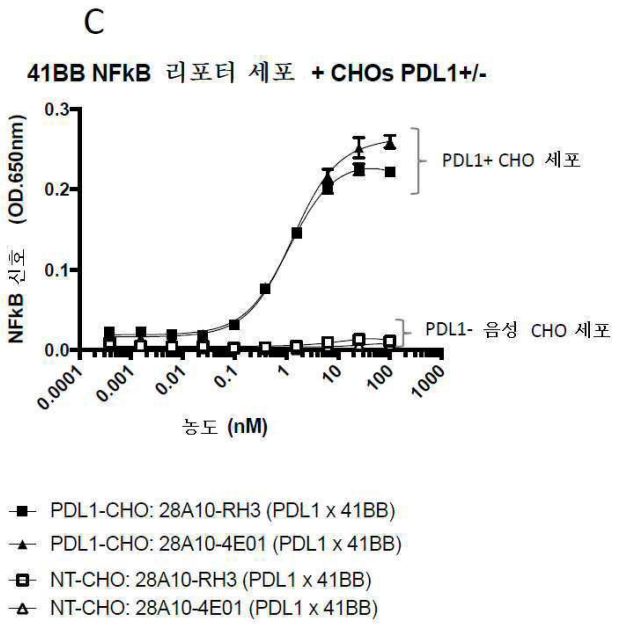
B

유세포 분석법 : **PD1**을 차단하는 **28A10**

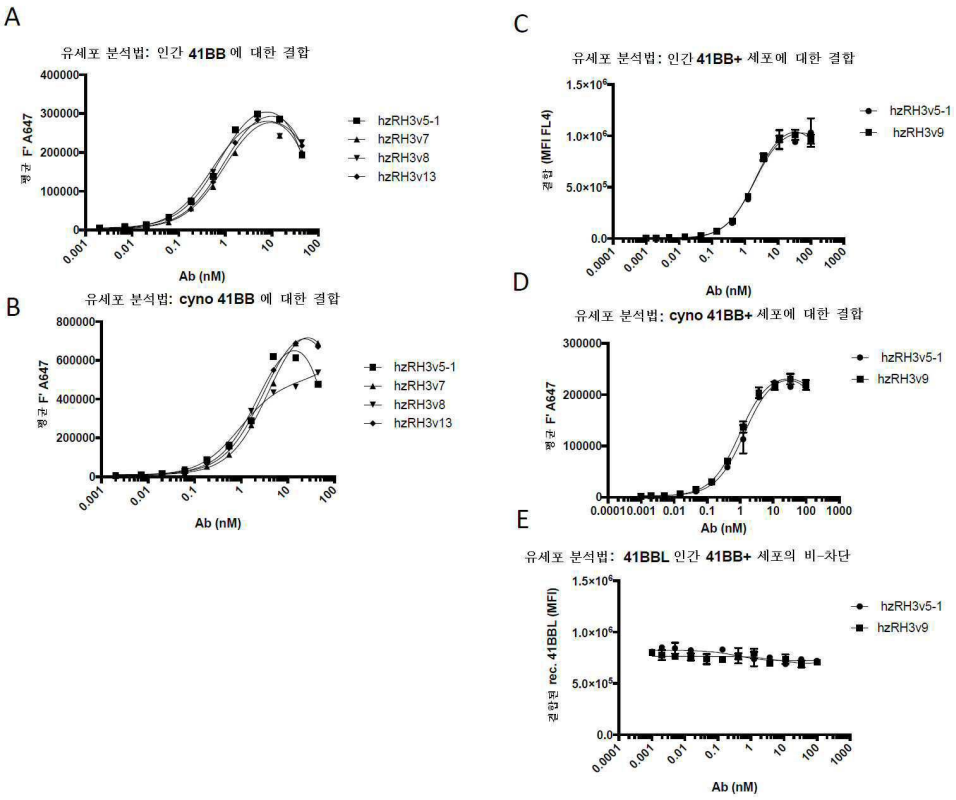


도면8

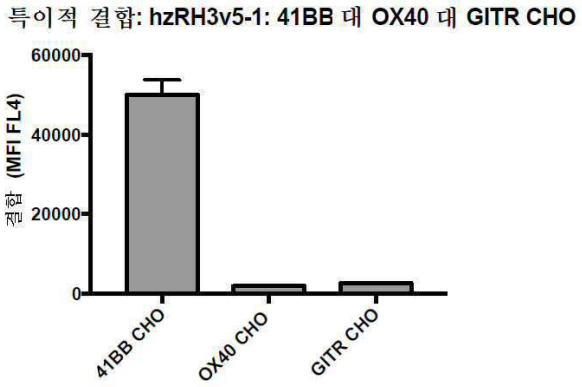

A
PD-L1 음성 세포
CD137+ 293 NFkB 리포터 세포
No 41BB 신호전달
B
PD-L1 양성 세포
CD137+ 293 NFkB 리포터 세포
PDL1- 의존적인 41BB 신호전달


C
41BB NFkB 리포터 세포 + CHOs PDL1+/-
NFkB 신호 (OD.650nm)
0.3
0.2
0.1
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 (nM)
PDL1+ CHO 세포
PDL1- 음성 CHO 세포
PDL1-CHO: 28A10-RH3 (PDL1 x 41BB)
PDL1-CHO: 28A10-4E01 (PDL1 x 41BB)
NT-CHO: 28A10-RH3 (PDL1 x 41BB)
NT-CHO: 28A10-4E01 (PDL1 x 41BB)

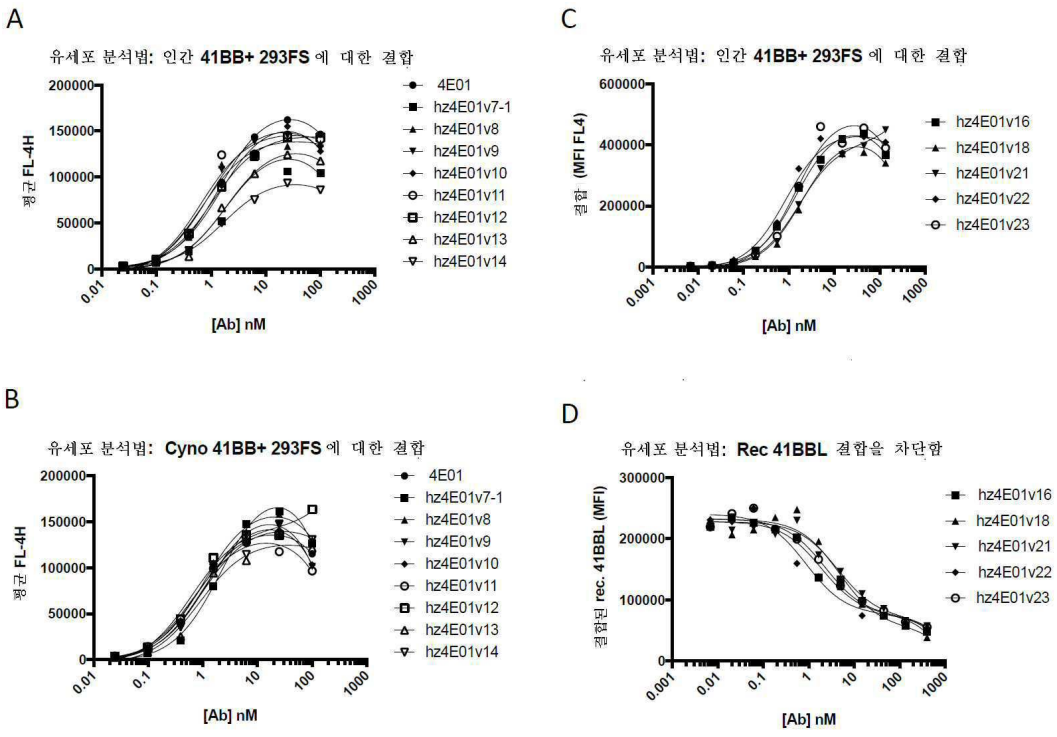
도면9


A
유세포 분석법: 인간 41BB 에 대한 결합
평균 F' A647
Ab (nM)
hzRH3v5-1
hzRH3v7
hzRH3v8
hzRH3v13
B
유세포 분석법: cyno 41BB 에 대한 결합
평균 F' A647
Ab (nM)
hzRH3v5-1
hzRH3v7
hzRH3v8
hzRH3v13
C
유세포 분석법: 인간 41BB+ 세포에 대한 결합
결합 (MFI FL4)
Ab (nM)
hzRH3v5-1
hzRH3v9
D
유세포 분석법: cyno 41BB+ 세포에 대한 결합
평균 F' A647
Ab (nM)
hzRH3v5-1
hzRH3v9
E
유세포 분석법: 41BBL 인간 41BB+ 세포의 비-차단
결합된 rec. 41BBL (MFI)
Ab (nM)
hzRH3v5-1
hzRH3v9

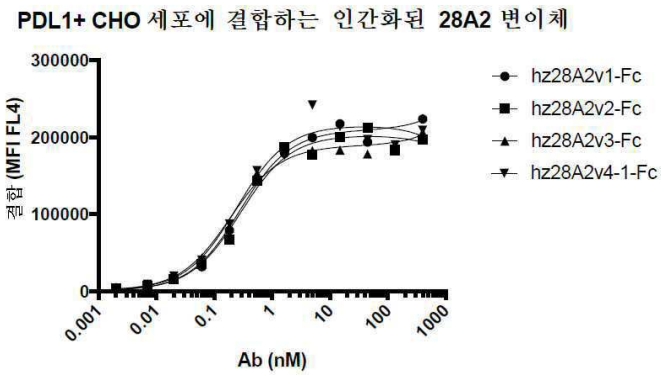
도면10


특이적 결합: hzRH3v5-1: 41BB 대 OX40 대 GITR CHO
결합 (MFI FL4)
41BB CHO
OX40 CHO
GITR CHO

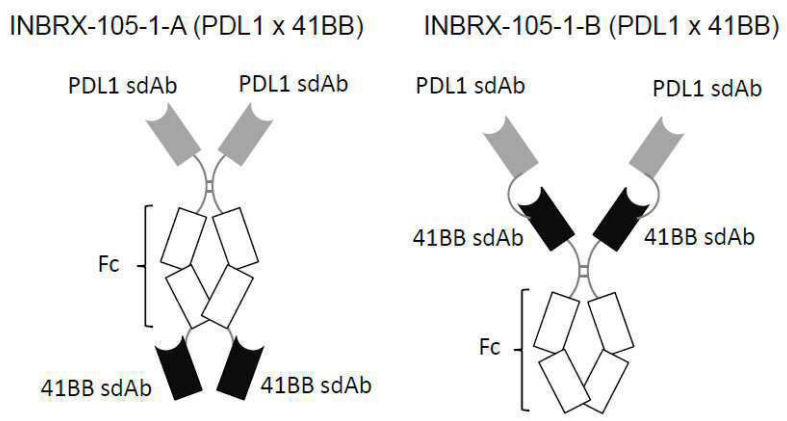
도면11



도면12



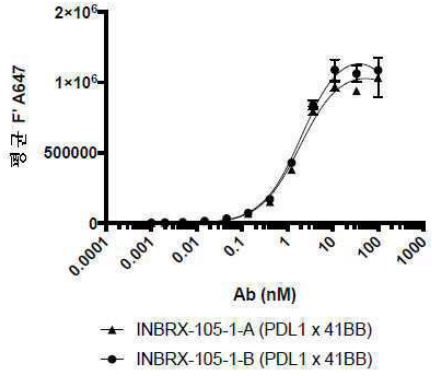
도면13



도면14

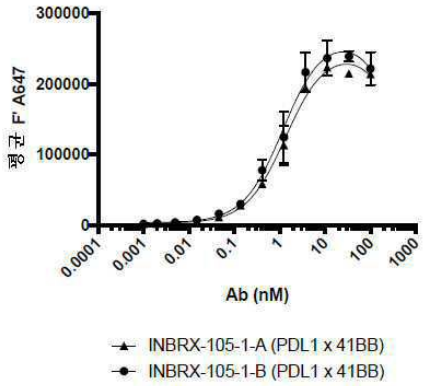
A

유세포 분석법: 인간 41BB+세포에 대한 결합



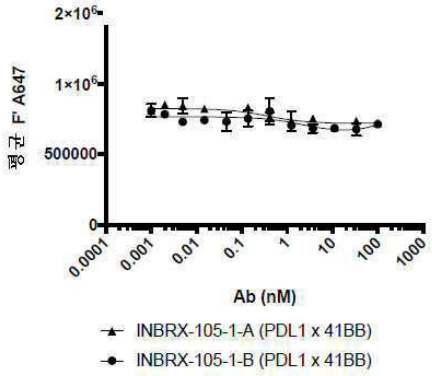
B

유세포 분석법: cyno 41BB+ 세포에 대한 결합

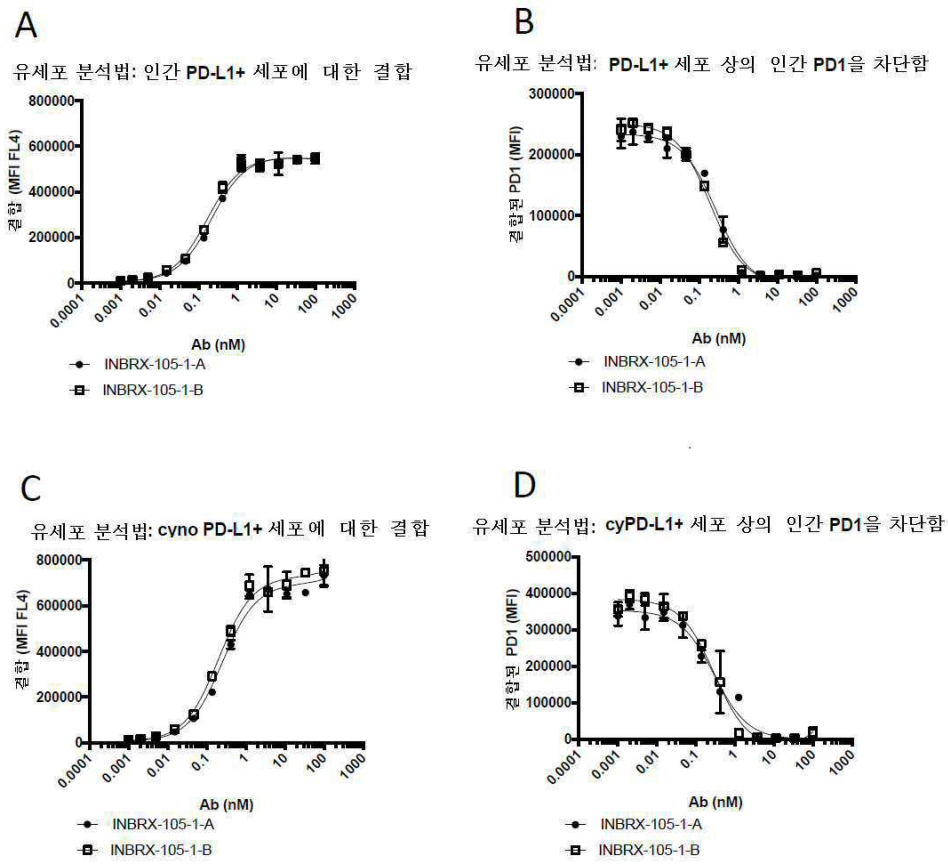


C

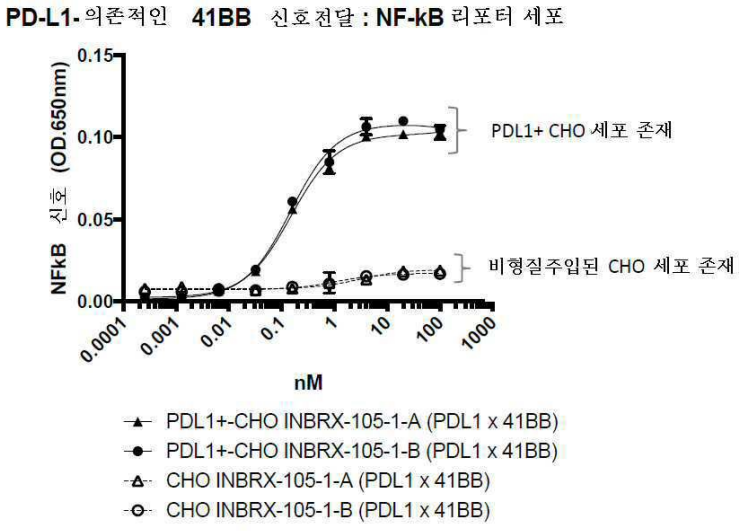
유세포 분석법: 41BBL 인간 41BB+세포의 비-차단



도면15

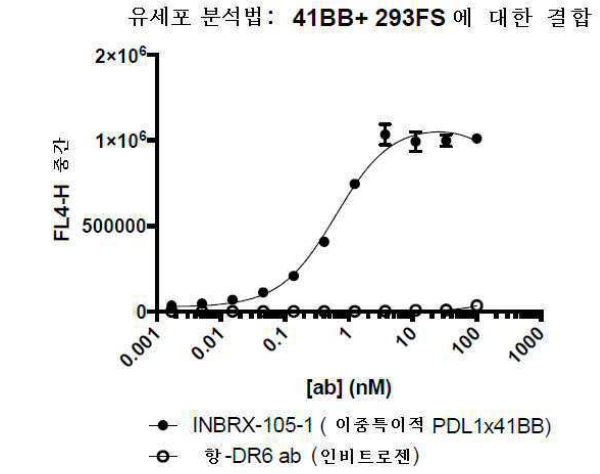

A
유세포 분석법: 인간 PD-L1+ 세포에 대한 결합
결합 (MFI FL4)
800000
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
INBRX-105-1-A
INBRX-105-1-B
B
유세포 분석법: PD-L1+ 세포 상의 인간 PD1을 차단함
결합된 PD1 (MFI)
300000
200000
100000
0
Ab (nM)
INBRX-105-1-A
INBRX-105-1-B
C
유세포 분석법: cyno PD-L1+ 세포에 대한 결합
결합 (MFI FL4)
800000
600000
400000
200000
0
Ab (nM)
INBRX-105-1-A
INBRX-105-1-B
D
유세포 분석법: cyPD-L1+ 세포 상의 인간 PD1을 차단함
결합된 PD1 (MFI)
500000
400000
300000
200000
100000
0
Ab (nM)
INBRX-105-1-A
INBRX-105-1-B

도면16

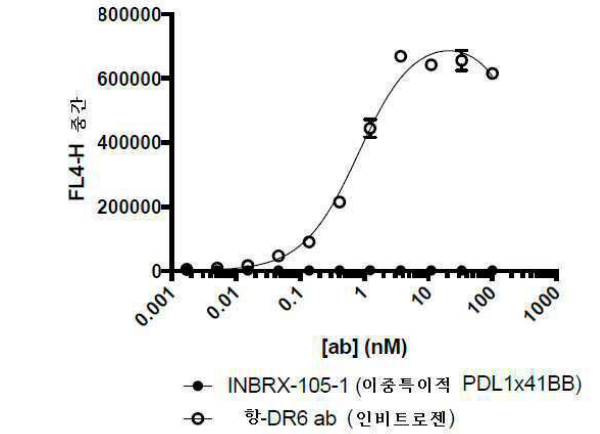

PD-L1-의존적인 41BB 신호전달 : NF-kB 리포터 세포
NFkB 신호 (OD.650nm)
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
PDL1+ CHO 세포 존재
비형질주입된 CHO 세포 존재
PDL1+-CHO INBRX-105-1-A (PDL1 x 41BB)
PDL1+-CHO INBRX-105-1-B (PDL1 x 41BB)
CHO INBRX-105-1-A (PDL1 x 41BB)
CHO INBRX-105-1-B (PDL1 x 41BB)

도면17

A

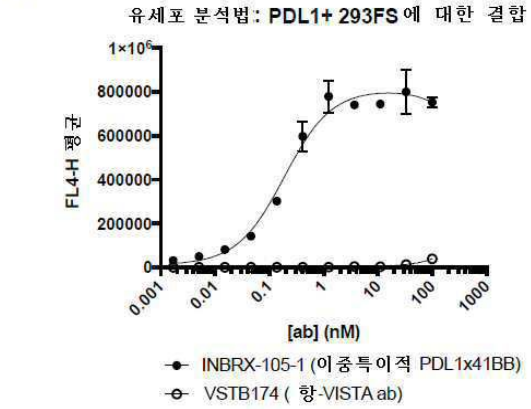

유세포 분석법: 41BB+ 293FS 에 대한 결합
2×10^6
1×10^6
500000
0
FL4-H 중간
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[ab] (nM)
INBRX-105-1 (이중특이적 PDL1x41BB)
항-DR6 ab (인비트로젠)

B

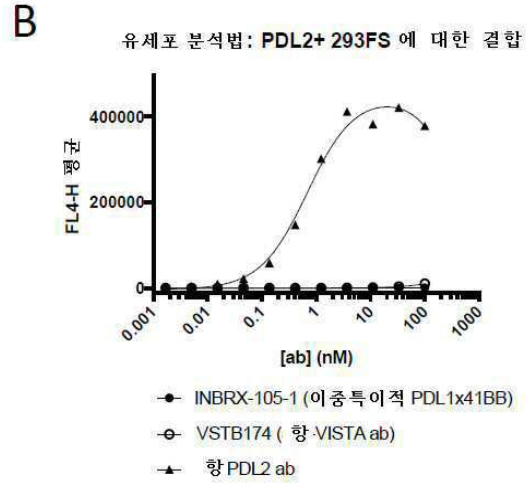

유세포 분석법: DR6+ 293FS 에 대한 결합
800000
600000
400000
200000
0
FL4-H 중간
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[ab] (nM)
INBRX-105-1 (이중특이적 PDL1x41BB)
항-DR6 ab (인비트로젠)

도면18

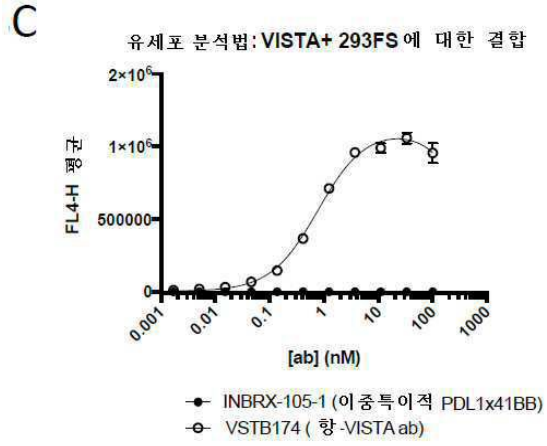
A


유세포 분석법: PDL1+ 293FS 에 대한 결합
FL4-H 평균
1×10^6
800000
600000
400000
200000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[ab] (nM)
INBRX-105-1 (이중특이적 PDL1x41BB)
VSTB174 (항-VISTA ab)

B

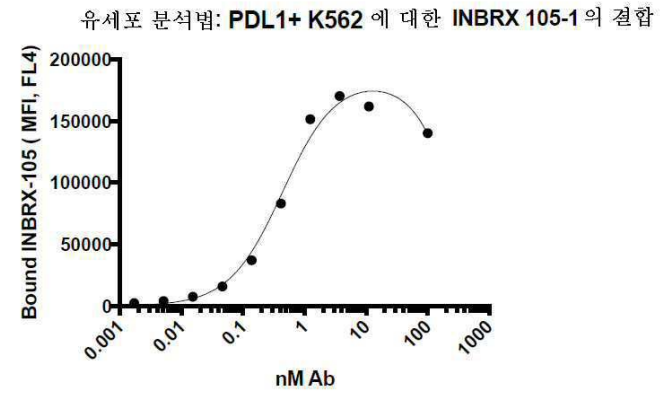

유세포 분석법: PDL2+ 293FS 에 대한 결합
FL4-H 평균
400000
200000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[ab] (nM)
INBRX-105-1 (이중특이적 PDL1x41BB)
VSTB174 (항-VISTA ab)
항 PDL2 ab

C

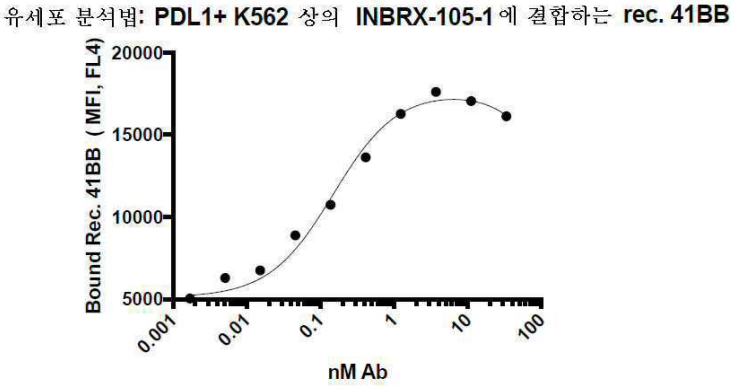

유세포 분석법: VISTA+ 293FS 에 대한 결합
FL4-H 평균
2×10^6
1×10^6
500000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[ab] (nM)
INBRX-105-1 (이중특이적 PDL1x41BB)
VSTB174 (항-VISTA ab)

도면19

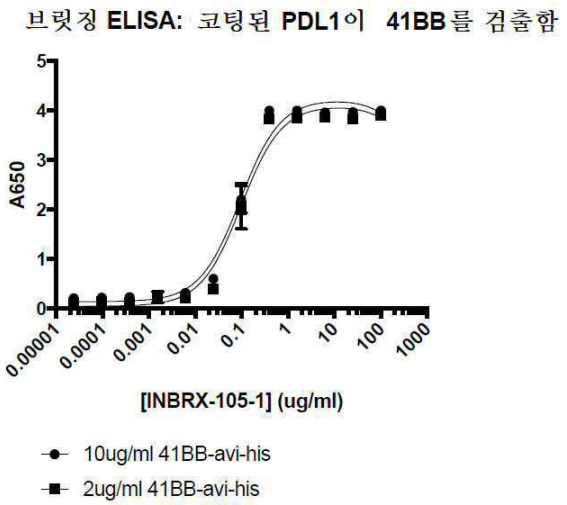
A


유세포 분석법: PDL1+ K562 에 대한 INBRX 105-1 의 결합
Bound INBRX-105 (MFI, FL4)
200000
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM Ab

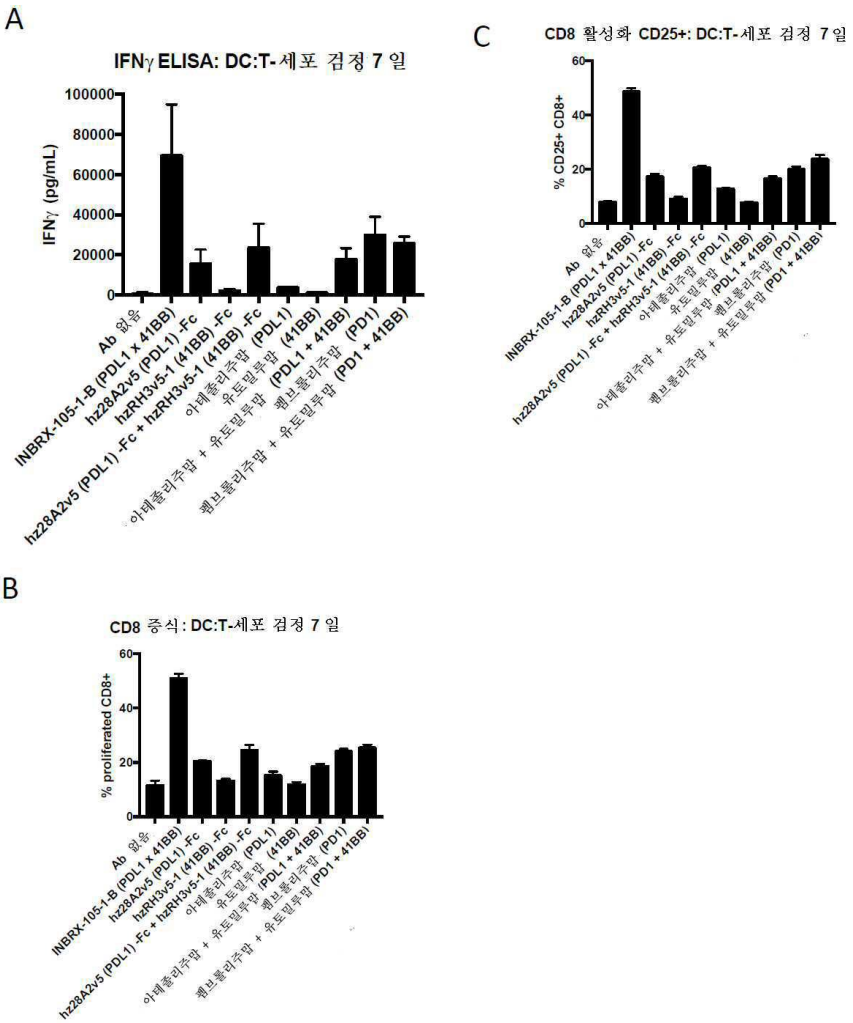
B


유세포 분석법: PDL1+ K562 상의 INBRX-105-1 에 결합하는 rec. 41BB
Bound Rec. 41BB (MFI, FL4)
20000
15000
10000
5000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM Ab

도면20

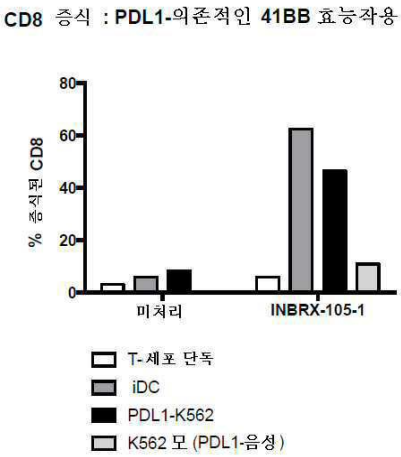

브릿징 ELISA: 코팅된 PDL1이 41BB를 검출함
A650
5
4
3
2
1
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[INBRX-105-1] (ug/ml)
10ug/ml 41BB-avi-his
2ug/ml 41BB-avi-his

도면21

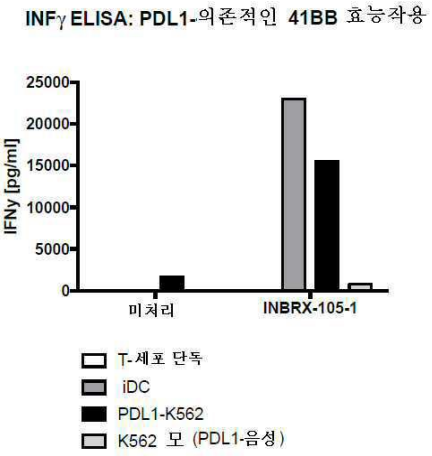

A
IFNγ ELISA: DC:T-세포 검정 7 일
IFNγ (pg/mL)
100000
80000
60000
40000
20000
0
Ab 없음
INBRX-105-1-B (PDL1 x 41BB)
hz28A2v5 (PDL1) -Fc
hzRH3v5-1 (41BB) -Fc
hz28A2v5 (PDL1) -Fc + hzRH3v5-1 (41BB) -Fc
아테졸리주맙 (PDL1)
유트밀루맙 (41BB)
아테졸리주맙 + 유트밀루맙 (PDL1 + 41BB)
펨브롤리주맙 (PD1)
펨브롤리주맙 + 유트밀루맙 (PD1 + 41BB)
C
CD8 활성화 CD25+: DC:T-세포 검정 7 일
% CD25+ CD8+
60
40
20
0
B
CD8 증식: DC:T-세포 검정 7 일
% proliferated CD8+
60
40
20
0

도면22

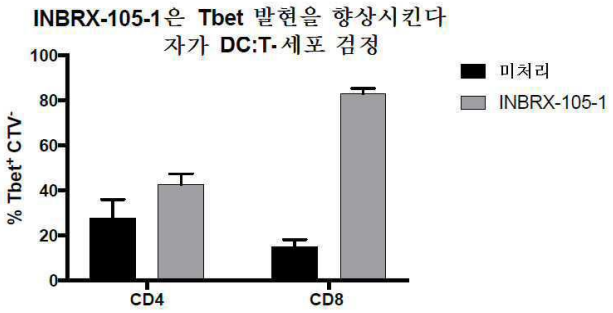
A


CD8 증식 : PDL1-의존적인 41BB 효능작용
% 증식된 CD8
80
60
40
20
0
미처리
INBRX-105-1
T-세포 단독
iDC
PDL1-K562
K562 모 (PDL1-음성)

B

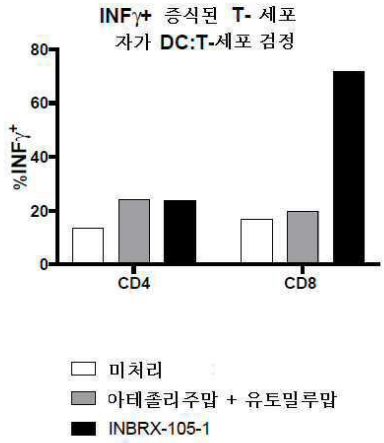

INFγ ELISA: PDL1-의존적인 41BB 효능작용
IFNγ [pg/ml]
25000
20000
15000
10000
5000
0
미처리
INBRX-105-1
T-세포 단독
iDC
PDL1-K562
K562 모 (PDL1-음성)

도면23

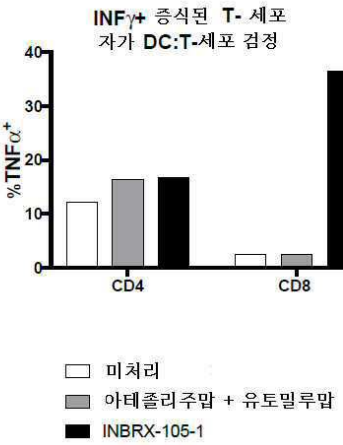

INBRX-105-1은 Tbet 발현을 향상시킨다
자가 DC:T-세포 검정
% Tbet+ CTV-
100
80
60
40
20
0
CD4
CD8
미처리
INBRX-105-1

도면24

A

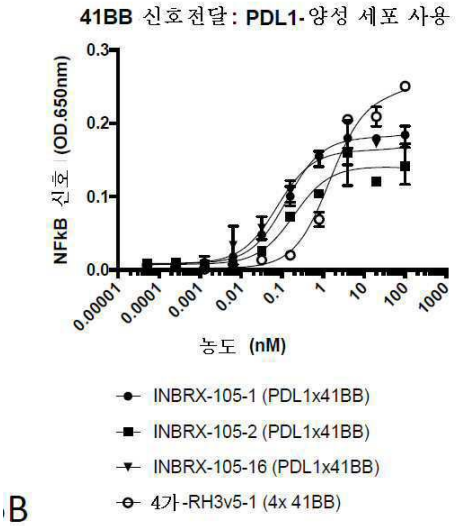

INFγ+ 증식된 T- 세포
자가 DC:T-세포 검정
%INFγ+
80
60
40
20
0
CD4
CD8
미처리
아테졸리주맙 + 유토밀루맙
INBRX-105-1

B

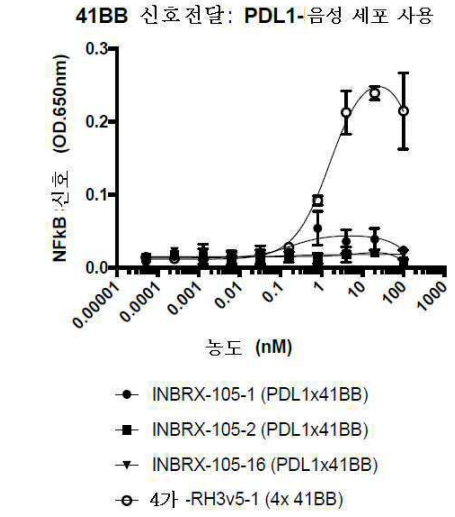

INFγ+ 증식된 T- 세포
자가 DC:T-세포 검정
%TNFα+
40
30
20
10
0
CD4
CD8
미처리
아테졸리주맙 + 유토밀루맙
INBRX-105-1

도면25

A



B



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> INHIBRX LP

<120> MULTIVALENT AND MULTISPECIFIC 41BB-BINDING FUSION PROTEINS

<130> INHI-027001WO 322124-2114

<140> PCT/US2017/13040

<141> 2017-01-11

<150> US 62/277,028

<151> 2016-01-11

<160> 456

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 1

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

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                85                  90                  95
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            100                 105                 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
        115                 120                 125
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    130                 135                 140

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

195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 2
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 2

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

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

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

165 170 175

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

<210> 3
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 3

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

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

195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 4
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 4
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160

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

<210> 5
<211> 218
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 5
Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 6

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 7

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 8

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 9

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 10

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 11

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 12

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 13

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 14

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 15

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 16

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<

400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 17

Gly Trp Ala Phe Asp Asn Tyr Gly
1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 18

Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 19

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Gly Tyr Gly Ile Arg Thr Pro Gln Thr

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 20

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 20

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

115 120

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 21

Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr Gly

1 5

<210> 22

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 22

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 23

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Gly Ile Arg Ala Pro Gln Thr

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
115 120

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 24

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Gly Ile Arg Ala Pro Gln Thr
1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Leu
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Val Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr

115

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 26

Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn Ala

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 27

Ile Asp Ser Gly Arg Asn Thr

1 5

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 28

Gly Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 29

Glu Val Gln Pro Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ala Thr Ile Phe Ser Asn Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
115 120

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 30
Ala Thr Ile Phe Ser Asn Asn Ala
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 31
Ile Thr Thr Gly Gly Phe Thr
1 5

<210> 32
<211> 18
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 32

Asn Val Val Leu Arg Tyr Ser Arg Asp Tyr Ser Tyr Thr Thr Val Lys
1 5 10 15
Glu Tyr

<210> 33

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 33

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 34

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 35

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 35

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Ala Glu Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln

100 105 110

Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys

115 120 125

<210> 36

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 36

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 37

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 37

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 38

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 38

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 39
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

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

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 40

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 40

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 41

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 41

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Gln Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 42

Leu Ala Trp Gln Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 43

<

211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 43

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Ala Trp Asn Ala Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 44

Leu Ala Trp Asn Ala Gly Ser Thr

1 5

<210> 45

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 45

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gln Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 46
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 46

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 47

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 47

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 48

Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 49

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 49

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 50

Gly Trp Ala Phe Ser Asn Tyr Gly

1 5

<210> 51

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 51

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 52

Leu Ala Trp Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 53

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 54

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 54

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Gly Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 55
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 55
Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Gly Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr
1 5 10 15
Tyr Asp Tyr

<210> 56
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 56
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Gly Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 57

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 57

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Gly Ile Arg Thr Pro Gln Thr

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 58

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Gly Tyr Gly Ile Arg Thr Pro Gln Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 59

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 59

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 60

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 61

Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr
1 5

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Tyr Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 63

Ile Tyr Ser Gly Arg Asn Thr

1 5

<210> 64

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 65
Gly Phe Thr Phe Ser Ile Asn Ala
1 5
<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 66
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Ala Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 67

Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn Ala
1 5

<210> 68

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<

400> 69

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Ala

1 5

<210> 70

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Ser Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 71
Ile Glu Ser Ser Arg Asn Thr
1 5

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 73

Ile Glu Ser Gly Ser Asn Thr
1 5

<210> 74

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Ser Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 75

Ile Glu Ser Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 76

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 76

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 77

Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr

1 5

<210> 78

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 79

Ile Tyr Ser Gly Ser Ser Thr

1 5

<210> 80

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 81

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 81

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

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

85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 82
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 82
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 83
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 83
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

<210> 84
<211> 119
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 84

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 Gly Thr Phe Asn 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 Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Lys Asn Glu Glu Asp Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 85

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

<210> 86
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 86
Gln 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 Ser Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser 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 Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 87

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 87

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser 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 Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 88

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 89
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 89
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Ser Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

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

<210> 90
<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 90

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu

85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 91

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu

85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 92

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 92

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu

85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 93

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Phe Val Gly Phe Thr

85 90 95

Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 94

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Phe Val Gly Phe Thr

85 90 95

Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 95

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Phe Val Gly Phe Thr

85 90 95

Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 96

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 96

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 Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp 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 Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270
```

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 97

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 97

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 Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp 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 Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 98
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 98
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99
<211> 178
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 99

Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15

Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30

Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Arg Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45

Ile Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60

Asp Val Thr Met Val Lys Phe Asp Asp Lys Lys Cys Met Tyr Asp Ile
65 70 75 80

Trp Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95

Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110

Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125

Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140

Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160

Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175

Asp Gly

<210> 100

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Thr Thr Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ile Arg

20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Met Gln Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ala Phe Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Ile Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 101

Gly Gly Ile Phe Asn Ile Arg Pro

1 5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 102

Ile Ala Phe Gly Gly Ala Thr

1 5

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 103

Asn Ala Phe Glu Ile

1 5

<210> 104

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 104

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Thr Thr Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys

20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Gln Glu Arg Glu Trp Val

35 40 45

Thr Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Ile Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ala Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Asp Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105

<210>

105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 105

Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys Pro

1 5

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 106

Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr

1 5

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 107

Asn Val Phe Glu Tyr

1 5

<210> 108

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 108

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Ala Gly Ser

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Thr Ser Gly Gly Val Phe Asn Ile Arg

20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ala Ser Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Ile Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105

<210>

109

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 109

Gly Gly Val Phe Asn Ile Arg Pro

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 110

Ile Ala Ser Gly Gly Ala Thr

1 5

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 111

Asn Ala Phe Glu Val

1 5

<210> 112

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 112

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Thr Thr Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ile Arg
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Met Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ala Ser Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Ile Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Thr Leu Asn Phe Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105

<210>

113

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 113

Asn Thr Leu Asn Phe
1 5

<210> 114

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 114

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Thr Thr Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ile Arg

20 25 30

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

Val Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 115
Asn Val Phe Glu Ile
1 5

<210> 116
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 116
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ile Thr Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ile Arg
20 25 30
Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ala Ser Gly Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Asn Ser Ile Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Phe Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 117

Ile Ala Ser Gly Gly Ala Ala
1 5

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 118

Asn Ala Phe Glu Asn
1 5

<210> 119

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 119

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 120
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30
Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 121

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
100 105 110

<210> 122

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 122

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

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

<210> 123
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 123
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30
Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 124
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 124

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
100 105 110

<210> 125

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 125

Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala
1 5 10 15

Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn
20 25 30

Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe
35 40 45

Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr
50 55 60

Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg
65 70 75 80

Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro

85 90 95

Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr

100 105 110

<210> 126

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 126

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 Asp Tyr

20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Thr Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 127

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 127

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 Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr 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 Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 128

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 128

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 Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala 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 Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

<210> 129

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 129

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 Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn 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 His Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 130

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 130

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Val Pro

85 90 95

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 131

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 131

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 Thr Ser Gly Asp 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 Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 132

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 132

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 Thr 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 Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 133

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 133

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala 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 Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 134
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn 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 Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 135

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 136

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly 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
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Tyr Phe Trp Ser Gly Phe Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 137

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 138

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 139

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 141

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 142

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 142

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 143

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 143

Ala Ile Gln Leu 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 Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 144

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr 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 Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 145

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 Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 146

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 147

<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 147

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 Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 148
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 148

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 Gly Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Leu Pro Tyr Gly Gly Ser Ser 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 149
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 149
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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 150

<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 150

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 Tyr Tyr Asn Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 151
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 151

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 Tyr Tyr Ala Pro Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 152
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 152
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 Tyr Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 153
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 153

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 Asn Thr Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr 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 Tyr Tyr Thr Val Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 154

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 Gly Tyr Gly Val Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 155

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 155

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 Tyr Leu Phe Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 156

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 156

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 Tyr Phe Ile Thr Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 157

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 157

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 Tyr Tyr Tyr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 158

<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 158

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 Phe Phe Tyr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 159
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 159

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 Leu Phe Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 160
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 160
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 Leu Tyr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 161
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 161

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 Trp Tyr His Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 162

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 Tyr Phe Tyr Ile Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 163

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 163

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 Tyr Trp Tyr Thr Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 164

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 Phe Ile Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 165

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 165

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr

35 40 45

Asn Tyr His Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

<210> 166
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 166

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 Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr 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 Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 167

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 Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala 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 Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 168

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 Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn 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 His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 170

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 170

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 Thr Ser Gly Asp 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 Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 171

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 171

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 Thr 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 Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr 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 Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 121

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 172
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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala 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 Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 173

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn 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 Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 174

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu 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 Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 175

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 175

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser

20 25 30

Thr Ser Thr Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser

35 40 45

Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Arg Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly

100 105 110

Ser Ala Gly Ser

115

<210> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 176

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 177

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 177

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 178

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 179

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 179

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 180

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 180

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 181
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 181
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

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

<210> 182
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 182

Ala Ile Gln Leu 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 Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 183

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 184

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 184

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 Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 185

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 185

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

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

85 90 95
Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 186
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala 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
Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 187

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 187

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 188

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 188

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Leu Ser Ser
115

<210> 189

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 189

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 190
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 190
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 191
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 191

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 Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 192

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 192

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 Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 193
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 193
Glu 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 Pro Asp Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 194
<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Ala Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 195

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 195

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Ala Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 196

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 196

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105

<210> 197

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 197

Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105

<210> 198

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 198

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp 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 Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110
Lys

<210> 199
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 199
Asp Ile Val Met 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 Ile Arg Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser

35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 200
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 200

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala 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

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 201

<211> 106

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 201

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 202
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 202
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30
Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 203
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Gly Val Ser Tyr Ile
20 25 30
Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 204
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 204
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Gly Val Ser Tyr Ile
20 25 30
Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 205

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 205

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

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

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 206

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 206

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met 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 Ala Leu Pro Ser Gly Thr Ile Leu Val Gly Gly Trp Phe Asp
100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 207
Glu Val Gln Leu Val Gln 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
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Asp Val Phe Pro Glu Thr Phe Ser Met Asn Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 208

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 208

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Leu Leu Pro Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Gly Ser Val
100 105 110

Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 209

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Arg Val Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Glu Phe Val Gly Ala Tyr Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 210

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> chemically synthesized

<400> 210

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Val Ser Cys Lys Val Phe Gly Asp Thr Phe Arg Gly Leu

20 25 30

Tyr Ile His 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 Thr Asp Glu 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 Ser Gly Leu Arg Trp Gly Ile Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 211

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly 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 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Gln Phe Val Thr Ile Phe Gly Val Pro Arg Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 213

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 213

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 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 Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Pro
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 214

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

85 90 95
Ala Arg Glu Val Tyr Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 215

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Ser His

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

85 90 95
Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 216

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg His
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 His Asp Gly Ser Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Met
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Ser Tyr Gln Val Ser Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 217

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Lys Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly
85 90 95

Ile Thr Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 218

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 218

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Pro Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser His
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Ser Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 219

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 219

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Leu Asn Val Gly Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Arg Pro Gln Tyr
35 40 45

Leu Leu Asn Tyr Lys Ser Asp Ser Asn Lys Gln Gln Ala 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 Tyr Ser Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

100 105 110

Thr Val Leu

115

<210> 220

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 220

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Asn Ile Ala Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser

85 90 95

Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 221

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 221

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

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys Asn Asn 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 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105
<210> 222
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 222
Leu Pro Val Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Ser Asp Ile Gly Arg Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Ile Tyr

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

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

100 105

<210> 223

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 223

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 Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Thr Leu Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210>

224

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 224

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

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

<210> 225
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 225
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 226
<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 226

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Asn Ile Pro Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Lys Tyr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser Arg Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Asn Ser Val Val Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 227

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 227

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95
Asn Asn Arg His Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 228
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 228
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

Leu Lys Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr His Ser
85 90 95
Ser Gly Trp Glu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 229
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 229

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 230

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 230

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser

85 90 95

Thr Thr Pro Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 231
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 231

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
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 232
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 232

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Met Asn Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Arg Gly Ser Gly Gly Asp Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Ser Asp Pro Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 233

Glu 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 Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Gly 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 Gly Asp Phe Arg Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 234
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 234

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

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 235
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 235

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys 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 Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser 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 Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 236

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys 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 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser 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 Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 237

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 237

Glu 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

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

50 55 60

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 238

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 238

Glu 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

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser 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 Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 239

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 239

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 240

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 240

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 241

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 241

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

100 105 110

<210> 242

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 242

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

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

85 90 95

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 243

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 243

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 Glu Gly Thr Ile Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 244

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 244

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 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Phe Pro His Ile Tyr Gly Asn Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 245

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 245

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 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 Leu Ala Val Pro Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 246

Glu 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Val Ile

35 40 45

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly

85 90 95

Gln Trp Leu Val Thr Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 247

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ser Glu Val Glu Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Ala Thr Pro Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Arg Gly His Leu Pro Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Glu 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 Glu 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 Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 249
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 249
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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 Leu Ser Arg Tyr
20 25 30
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ala Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Pro His Tyr Ser Lys Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ile Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Phe Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Gly His Asp Glu Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr His Arg Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 250
<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 250

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Val Thr Asn Tyr Val Arg Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Leu Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Asn Leu Trp Gln Phe Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 251

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 251

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 Gly Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Leu Ile Pro Ile Val Ser Met Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Ser Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Val Gly Gln Gln Leu Pro Trp Val Phe Phe Ala Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 252

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 252

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 253

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 253

Glu 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 254

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Ile His Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Asp Arg Lys Trp Leu Ala Trp His Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 255

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 255

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 Glu 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 Asp Gly Ile Val Ala Asp Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 256

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 256

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Val Pro Phe Phe Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ser Tyr Thr Ser Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp His Phe Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 257

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 257

Glu Val Gln Leu Leu Glu 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 Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Asp Arg Trp His Tyr Glu Ser Arg Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 258

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

Leu Gln Val Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Leu Leu Gly Tyr Tyr Leu Gln Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 259

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Pro Arg Ala Val Ala Gly Ser Gln Ala

100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 260

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 260

Glu 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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Asp Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val His

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 Leu Phe Pro His Ile Tyr Gly Asn Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 261

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 261

Gln Met Gln Leu Val Gln 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 262

Gln Val Gln Leu Val Gln 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 263

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 Asn Asn Ser Asn Ile Ala Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95

Thr Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 264

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 264

Ala 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 Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 265
<211> 111

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 265
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Arg Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

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

<210> 266
<211> 111
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 266

Gln Ser Val Val 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 Asp Ile Gly Asn His
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

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

<210> 267

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 267

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 Met Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Lys Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Glu Asn Asp 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 Gly Thr Trp Asp Asn Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Phe Val Phe Ala Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
<400> 268
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser

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

<210> 269
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> chemically synthesized
<400> 269

Gln Ser Val 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 Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Phe

85 90 95

Asn Asn Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 270

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 270

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ala Tyr

20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Arg 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 Thr Tyr Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 271

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 271

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Ile Phe Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 272

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 272

Leu Pro Val 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 Thr Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 273
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 273
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 Gly Tyr

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

85 90 95
Thr Leu Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 274
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 274

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 275

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 275

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Thr Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 276
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 276
Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 277
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 277

Gln Ser Val 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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu
35 40 45

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

<210> 278
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 278
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 279
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 279
Ala Ile Arg 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 Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Thr Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 280
<211> 111

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 280
Gln Ser Val 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 Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Arg Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Asp Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 281

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 281

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Ala Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Glu Ile Asn

20 25 30

Ser Val Asn 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 Gly Ser Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 282

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 282

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 283

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 283

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Asn Arg His Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Phe Phe Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 284

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 284

Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 285

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 285

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Trp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

50 55 60

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

85 90 95

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 286

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 286

Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val 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 Asn Ser Asp Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 287

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 287

Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Gly Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 288

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 288

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 289

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 289

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 290

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 290

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 291

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 291

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 292

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 292

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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 Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 293

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 293

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

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 Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

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

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 294

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 294

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

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 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu 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 Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

<210> 295

<211> 214

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 295

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
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 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 296
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 296
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 Asp Ser

20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120

<210> 297

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 297

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 Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 298

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 298

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 Asp Ser
20 25 30

```
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
```

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 299

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 299

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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 300

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 300

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 Tyr Leu Tyr His Pro Ala

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 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 301
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 301
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 Arg Phe
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Thr Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Thr Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 302

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 302

Gln Glu His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Pro Gly Ile Pro Ile Phe Gly Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 303

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 303

Glu 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 Asn Ala

20 25 30

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

Tyr Cys Thr Thr Asp Asp Ile Val Val Val Pro Ala Val Met Arg Glu
100 105 110
Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser
130

<210> 304
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 304
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Met Ile Leu Ser Ser Leu Ile Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Asp Trp Asn Phe Gly Ser Trp Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 305
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 305

Gln Val His 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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Leu Asn Pro Asn Thr Gly Thr Thr Lys Tyr Ile Gln Asn Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Asp Trp Asn Tyr Gly Ser Trp Phe Asp Thr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 306
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 306

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

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

<210> 307

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile His Trp Ser Gly Arg Ser Thr Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Met Ser Thr Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 308
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 308
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 Val Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Ser Ser
115
<210> 309

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 309

Glu Glu Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Val Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Met Ser Arg Gln Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Glu Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Ile Arg Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 310

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 310

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 311
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Glu Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Asn Asn Asn Ile Gly 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 Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Gly Ile Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 312

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 312

Glu 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

Thr Leu Ile Ser Tyr Glu Gly Arg 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 Lys Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 313

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 313

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Thr Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Asn

20 25 30

Arg Met Cys Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Val Lys Tyr Tyr Asn Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Phe Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Thr Ser Leu Thr Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 314

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 314

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 Glu Phe Thr Val Gly Thr Asn

20 25 30

His Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 315

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Arg Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Tyr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gly Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Tyr Trp Gly Ser Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 316

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser 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

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Ile Val Val Val Pro Ala Pro Met Gly Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser
130

<210> 317
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 317
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Ile Arg Gly Ile Val Ala Thr Gly Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 318
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 Val Gly Thr Asn
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Gln Thr Ser Gln Asn Thr Leu Tyr Leu

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

<210> 319
<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 319

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 Thr Asn

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ile Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Leu Thr Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Asn Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Ile Arg Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 320

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 320

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asp Asp Ser

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Ile Arg Gly Asn Trp Asn Tyr Gly Gly Asn Trp Phe Asp
100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 321
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 321
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 Glu Ala Ser Gly Phe Thr Val Gly Val Asn
20 25 30
His Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Phe Ser Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Gly Asp Tyr Val Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Phe Arg Gln Thr Ser Gln Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Ile Gly Gly Leu Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 322

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 322

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Thr Gly Gly Thr Ile Asp 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 Ser Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ile Arg Gly Asn Trp Lys Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 323

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Thr His His Asn Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 324
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<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 Val Gly Thr Asn
20 25 30
Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Tyr Ser Gly Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 325
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 325

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 Gly Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Val Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 326
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 326

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Gly Arg Gly Pro Tyr Trp Ser Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 327

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 327

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ser Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Glu Ile Lys

100 105

<210> 328

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 328

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 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 Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Ala Ile Lys

100 105

<210> 329

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 329

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 Thr 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 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 330

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 330

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Gly

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ile Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Gln Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Phe Cys Met Gln Ala

85 90 95

Thr His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 331

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 331

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Pro Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg

100 105 110

<210> 332

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 332

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 333

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 333

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 334

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 334

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 Thr Ile Asn Ile Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 His Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 335

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<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 Ser Met Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 336

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Asn Phe Asn
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

100 105

<210> 337
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 337

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

35 40 45

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Phe

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Cys Thr Pro Pro Ile Thr Phe

85 90 95

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 338

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 338

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 339

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 339

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Asn Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu Leu Ile
20 25 30

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
50 55 60

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
65 70 75 80

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
85 90

<210> 340

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 340

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 Asn Ile Asn 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 Ala Ala Ser Ser Phe Gln Asn Ala 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 Asn Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 341

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 341

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 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 Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 342

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 342

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 343

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 343

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Asn Gly

20 25 30

Leu Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Thr Ile Asn Lys Asp Ala Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Ile

85 90 95

Ala Phe Lys Thr Gly Thr Ser Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 344

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 344

Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ile Gly Gly Lys Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Asp Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Arg

100 105 110

<210> 345

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 345

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 346

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 346

Gln Pro 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 Ala Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Phe Ala Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ala Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Asp Leu

85 90 95

Arg Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 347

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 347

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 Glu Gly Thr Ile Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 348

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 348

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 349

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 349

Glu 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 350

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 350

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 351

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 351

Glu 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
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 352
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 352
Glu 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
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 353
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 353
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
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 354
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 354

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 Gly Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Leu Ile Pro Ile Val Ser Met Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ser Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Val Gly Gln Gln Leu Pro Trp Val Phe Phe Ala Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 355

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 355

Gln Met Gln Leu Val Gln 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 356
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 356
Gln Val Gln Leu Val Gln 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Trp Leu Asp Arg Asp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 357

Gln Met 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 Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Pro Ile Val Ala Thr Ile Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 358

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 358

Gln Met 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 Tyr 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 Glu 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 Gly Pro Ile Val Ala Thr Ile Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 359
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 359
Gln Met 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 Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Pro Ile Val Ala Thr Ile Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 360

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 360

Gln Met 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 Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gly Pro Ile Val Ala Thr Ile Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 361

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 361

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

<210> 362
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 362
Ala Ile Arg 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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Thr Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 363
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 363

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 Asn Asn Ser Asn Ile Ala Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95

Thr Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 364

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 364

Leu Pro Val 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 Thr Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95
Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 365
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 365
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 Gly Tyr
20 25 30

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

Thr Leu Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 366
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 366

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

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

100 105 110
<210> 367
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 367
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Thr Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 368
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 368
Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 369
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 369
Gln Ser Val 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 Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu
35 40 45

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

<210> 370
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 370
Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 371

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 371

Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val 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 Asn Ser Asp Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 372

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 372

Gln Ser Val Val 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 Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr 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 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Gly Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 373

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 373

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 374

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 374

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 375

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 375

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 376

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 376

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ala Cys Gly Gly Glu Asn Ile Gly Arg Lys Thr Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 377

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 377

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Val Lys Lys Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ile Thr

20 25 30

Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Met Gly Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Ala Ala Lys Tyr Ala Gln

50 55 60

Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Trp Leu Gln Ser Asp Leu Gln Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 378

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 378

Gln Pro Val 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 Ser Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Glu Gly Val Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Thr

85 90 95

Arg Asn Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 379

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 379

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ser Ala Gly Gln Ser Arg Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 380

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ser Ala Gly Gln Ser Trp Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 381

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 381

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ser Ala Gly Gln Ser Phe Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 382

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 382

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 383

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 383

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 384

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 384

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 385

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 385

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Lys Gln Gly Ile Val Thr Val Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val

<210> 386

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 386

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 387

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 387

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asp Ile Trp Lys Gln Gly Met Val Thr Val Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 388

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 388

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Arg Gln Gly Leu Ala Thr Ala Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 389

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 389

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Glu Ile Val Ala Thr Gly Ile Leu Thr Ser Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 390

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 390

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Gly Arg Gln Gly Leu Ile Thr Val Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 391

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 391

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Tyr Gln Gly Leu Val Thr Val Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 392

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 392

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asp Ile Trp Lys Gln Gly Phe Ala Thr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
85 90 95

Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 393

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 393

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Lys Gln Gly Ile Val Thr Val Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 394

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 394

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Arg Gln Gly Leu Ala Thr Ala Tyr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 395

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 395

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Arg Asn Gly Ile Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Ser Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 396

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 396

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Arg Asn Gly Ile Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 397

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 397

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Arg Asn Gly Ile Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 398

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 398

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Glu Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ser Ser Ile Trp Tyr Gln Gly Leu Val Thr Val Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Glu Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Trp Ser Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 399

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 399

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Tyr Gln Gly Leu Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 400

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 400

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Trp Tyr Gln Gly Leu Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Trp Ser Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 401

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser 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 Ala Ser Thr Leu Gln 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 Asp Asn Gly Tyr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 402

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 402

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Gln 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 Asp Asn Gly Tyr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 403

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 403

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 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Asp Asn Gly Tyr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 404

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 404

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Asp Ile Thr Ala Ser Gly Gln Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Lys Ile Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala

210 215 220

Leu Lys Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230 235 240

<210> 405

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 405

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asn Leu Asp Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

210 215 220

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230 235 240

<210> 406

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 406

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Met Ala Thr Gly Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn

210 215 220

Ser Arg Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230 235 240

<210> 407

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 407

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Gln Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Thr Ser Ser Gly Ala Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Tyr Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

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

195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr
210 215 220
Tyr Gly Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 408
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 408

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly 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 Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ser Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

<210> 409

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 409

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Met Phe Tyr Ile Ser

20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu

50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Ala His Gly Pro Thr Tyr Gly Ser Thr Trp Asp Asp Leu Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115 120

<210> 410

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 410

Gly Ile Met Phe Tyr Ile Ser Asp

1 5

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 411

Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr

1 5 10

<210> 412

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 412

Thr Ala His Gly Pro Thr Tyr Gly Ser Thr Trp Asp Asp Leu
1 5 10

<210> 413

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 413

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Thr Phe Gly Val Val Phe
20 25 30

Thr Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Val Thr Gly Thr Asp Thr Val Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Phe Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly
100 105 110

Gly

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 414

Thr Phe Gly Val Val Phe Thr

1 5

<210> 415

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 415

Val Thr Gly Thr Asp Thr Val

1 5

<210> 416

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 416

Asn Thr Gly Ala Tyr

1 5

<210> 417

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 417

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ala Ser Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gln Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ile Trp Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Thr Asn Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ala Arg Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 418

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 418

Gly Arg Thr Ala Ser Thr Tyr Ser
1 5

<210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 419

Ile Trp Ser Thr Gly Ser Thr
1 5

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 420

Thr Ala Arg Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 421

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 421

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Phe Gly

20 25 30

Ala Arg Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ile Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Gln

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Asp Arg Ser Asp Ala Val Gly Val Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115 120

<210> 422

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 422

Gly Ser Ile Phe Arg Phe Gly Ala

1 5

<210> 423

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 423

Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 424

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 424

Ala Ala Asp Arg Ser Asp Ala Val Gly Val Gly Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 425

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 425

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ala Ser Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gln Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ile Trp Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Thr Asn Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ala Arg Asp Pro Thr Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115

<210> 426

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 426

Ile Ile Trp Ser Thr Gly Ser Thr

1 5

<210> 427

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 427

Thr Ala Arg Asp Pro Thr Gly Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 428

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 428

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

Ala Thr Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ile Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Ser Cys Asn

85 90 95

Ala Ile Thr Arg Met Gly Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115 120

<210> 429

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 429

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp Ala

1 5

<210> 430

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 430

Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 431

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 431

Asn Ala Ile Thr Arg Met Gly Gly Ser Thr Tyr Asp Phe

1 5 10

<210> 432

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly 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 Ala Ile Pro Ala Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Gly Trp Ser Thr Val Asp Asp Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Gln Val
115

<210> 433

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 433

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 434

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 434

Ile Pro Ala Gly Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 435

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 435

Ala Lys Ser Arg Gly Trp Ser Thr Val Asp Asp Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 436

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 436

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys His Arg Gly Trp Ser Thr Val Asp Asp Ile Asn Tyr Trp Gly

100 105 110

Lys Gly Thr Gln Val

115

<210> 437

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 437

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala

1 5

<210> 438

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 438

Ile Asn Ser Gly Glu Ser Ser Thr

1 5

<210> 439

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 439

Ala Lys His Arg Gly Trp Ser Thr Val Asp Asp Ile Asn Tyr

1 5 10

<210> 440

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp His

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly His Tyr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Gly Trp Arg Gly Ser Tyr Thr Arg Asp Arg Pro Phe Ala Ser

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

115

<210> 441

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 441

Gly Phe Thr Phe Asp Asp His Ala

1 5

<210> 442

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 442

Ile Ser Trp Asn Gly His Tyr Thr

1 5

<210> 443

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 443

Val Lys Gly Trp Arg Gly Ser Tyr Thr Arg Asp Arg Pro Phe Ala Ser
1 5 10 15

<210> 444

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 444

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly 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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Thr Asn Thr Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Tyr
50 55 60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Gln Tyr Tyr Cys Val Arg Thr Arg Trp Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Leu Gly Thr Gln Val
115

<210> 445

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 445

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 446

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 446

Ile Ser Thr Asn Thr Gly Gly Gly Ser Thr

1 5 10

<210> 447

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> chemically synthesized

<400> 447

Val Arg Thr Arg Trp Glu Gly Val Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 448

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 448

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
165 170 175
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
260 265 270
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly
340 345 350

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
355 360 365
Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
370 375 380
Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
385 390 395 400
Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr
405 410 415

Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
420 425 430
Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp
435 440 445
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser
450 455 460
Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
465 470 475 480

Gly Gly

<210> 449
<211> 466
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 449
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30
Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
180 185 190
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205
Val Tyr Tyr Cys Gly Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser
210 215 220
Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

275 280 285

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

290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

340 345 350

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

355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455 460

Gly Lys

465

<210> 450

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 450

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu
115 120 125

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
130 135 140

Ser Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
145 150 155 160

Arg Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Tyr Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr
165 170 175

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
180 185 190

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gly Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser
210 215 220

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465
<210> 451

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 451

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu
115 120 125

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
130 135 140

Ser Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
145 150 155 160

Arg Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Tyr Ser Gly Ser Ser Thr Val Tyr
165 170 175

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
180 185 190

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gly Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly

245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

275 280 285

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

290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

340 345 350

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

355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455 460

Gly Lys

465

<210> 452

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 452

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
165 170 175

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr Tyr
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro
260 265 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
275 280 285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
290 295 300
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
340 345 350
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
355 360 365
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
370 375 380
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

450 455 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470 475 480

Lys

<210> 453

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 453

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu

115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Gly Asn Tyr Gly

145 150 155 160

Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
165 170 175
Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr Tyr
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro
260 265 270
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
275 280 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
290 295 300
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
340 345 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
355 360 365
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
370 375 380
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
450 455 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475 480

Lys

<210> 454

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 454

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30

Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Ser Asn Tyr Gly
145 150 155 160
Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
165 170 175

Arg Leu Ala Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr Tyr
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro
260 265 270
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
275 280 285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
290 295 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
340 345 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
355 360 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
370 375 380
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
435 440 445
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
450 455 460
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475 480
Lys

<210> 455
<211> 481
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 455
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ala Ile Lys
20 25 30
Pro Ile Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Thr Thr Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

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

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr Tyr
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro
260 265 270
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
275 280 285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
290 295 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
340 345 350
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
355 360 365
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
370 375 380

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
450 455 460
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475 480
Lys

<210> 456
<211> 481
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 456
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Val Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
100 105 110
Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Trp Ala Phe Ser Asn Tyr Gly
145 150 155 160
Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
165 170 175
Arg Leu Ala Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gln Arg Ser Tyr Ser Arg Tyr Asp Ile Arg Thr Pro Gln Thr Tyr
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro
260 265 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
275 280 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
290 295 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
340 345 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
355 360 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
370 375 380

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
450 455 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475 480

Lys