



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 38/04 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0073886
(43) 공개일자 2007년07월10일

(21) 출원번호 10-2007-7010255
(22) 출원일자 2007년05월04일
심사청구일자 없음
변역문 제출일자 2007년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/033952
국제출원일자 2005년09월22일

(87) 국제공개번호 WO 2006/041641
국제공개일자 2006년04월20일

(30) 우선권주장 60/616,507 2004년10월05일 미국(US)
60/641,534 2005년01월05일 미국(US)

(71) 출원인 제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자 데니스, 마크, 에스.
미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 폴리마우쓰 120

(74) 대리인 김영
양영준

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 독성이 감소된 치료제

(57) 요약

본 발명은 혈청 알부민 결합 펩티드 (SABP), 표적화제 및 세포독성제를 포함하는, 독성이 감소된 치료제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 독성제를 감소시키는 방법, 및 독성이 감소된 치료제를 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

1종 이상의 혈청 알부민-결합 도메인 (SABM), 1종 이상의 표적화제 (TA) 및 1종 이상의 세포독성제 (CA)를 포함하는 컨쥬게이트 분자.

청구항 2.

제1항에 있어서, SABM이 DICLPRWGCLW (서열 8)의 서열과 50% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 아미노산 서열은 Cys 잔기 사이에 5개의 아미노산 잔기를 갖는 2개의 Cys 잔기를 갖는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 3.

제1항에 있어서, SABM이 Cys 잔기를 제외하고 서열 8의 잔기 중 임의의 하나의 1 내지 5개의 잔기 사이에 상이한 아미노산 잔기로 치환된 DICLPRWGCLW (서열 8)의 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 4.

제1항에 있어서, SABM이

Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa

Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys [서열 1]

Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe [서열 2]

Cys-Tyr-Xaa1-Pro-Gly-Xaa-Cys [서열 3]

Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp [서열 4]

Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys [서열 5];

Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp [서열 6];

CXXGPXXXXC [서열 21]

XXXXCXXGPXXXXCXXXX [서열 22]

CXXXXXXXXXXXXXXXXCCXXXXXXXXXC [서열 23]

CCXXXXXXXXXC [서열 24]

CCXXXXXXXXCXXXXCC [서열 25]

CXCXXXXXXXXCXXXXXXX [서열 26]

XXXXDXCLPXWGCLWXXXX [서열 155]

XXXXDXCLPXWGCLWXXX [서열 156]

DXCLPXWGCLW [서열 423]

XXXXDICLPRWGCLWXXX [서열 424],

XXXXDICLPRWGCLWXXXX [서열 425]

XXEMCYFPGICWMXX [서열 426]

XXDLCLRDWGCLWXX [서열 427] (여기서, X는 임의의 아미노산 잔기임)

로 이루어진 군으로부터 선택된 선형 또는 시클릭 아미노산 서열을 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 5.

제1항에 있어서, SABM이 서열 7 내지 20, 27 내지 154 및 157 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 중 임의의 하나를 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 6.

제1항에 있어서, SABM이 서열 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 7.

제1항에 있어서, SABM이 표 1 내지 9에 기재된 펩티드 서열 중 임의의 하나를 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 8.

제1항에 있어서, SABM이, K_d 가 약 100 μM 이하인 혈청 알부민에 결합하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 9.

제1항에 있어서, TA가 항체인 컨쥬게이트 분자.

청구항 10.

제9항에 있어서, 항체가 Fab, $F(ab)_2$, scFv 또는 디아바디(diabody)인 컨쥬게이트 분자.

청구항 11.

제1항에 있어서, TA가 암에서 증가되는 세포 표면 단백질에 결합하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 12.

제11항에 있어서, 세포 표면 단백질이 HER2, PSMA, PCMA, KDR 및 Flt-1인 컨쥬게이트 분자.

청구항 13.

제11항에 있어서, 세포 표면 단백질이 B 세포 표면 마커인 컨쥬게이트 분자.

청구항 14.

제11항에 있어서, 세포 표면 단백질이 B 세포 표면 마커이고, CD20 또는 BR3인 컨쥬게이트 분자.

청구항 15.

제1항에 있어서, TA가 항-HER2 항체인 컨쥬게이트 분자.

청구항 16.

제15항에 있어서, TA가 서열 428 및 429의 VH 및 VL 서열을 갖는 항체인 컨쥬게이트 분자.

청구항 17.

제15항에 있어서, TA가 서열 428 및 429를 포함하는 항-HER2 항체의 변이체 서열을 포함하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 18.

제1항에 있어서, 세포독성제가 모노메틸아우리스타틴 (MMAE)인 컨쥬게이트 분자.

청구항 19.

제1항에 있어서, 상기 SABM과, 표적화제 또는 세포독성제 사이에 위치된 링커 부분이 GGGGS인 컨쥬게이트 분자.

청구항 20.

제1항에 있어서, SABM이 인간 알부민에 결합하는 것인 컨쥬게이트 분자.

청구항 21.

치료 용도를 위한, 제약 담체와 혼합된 제1항에 따른 컨쥬게이트 분자를 포함하는 조성물.

청구항 22.

치료제에 컨쥬게이션된 혈청 알부민 결합 부분 (SABM)을 갖는 치료제를 생산하는 단계를 포함하는, 치료제의 독성 감소 방법.

청구항 23.

제1항에 따른 치료 유효량의 컨쥬게이트 분자를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 치료제의 독성 감소 방법.

청구항 24.

제22항 또는 제23항에 있어서, 생체내에서 치료제:SABM 컨쥬게이트의 독성을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25.

암을 갖는 포유동물을, 치료 유효량의 제1항에 따른 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 암의 치료 방법.

청구항 26.

자가면역 장애를 갖는 포유동물을, 자가면역 장애의 원인이 되거나 이를 유발하는 B-세포에 결합하는 치료 유효량의 제1항에 따른 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 자가면역 장애의 치료 방법.

청구항 27.

용기, 제1항에 따른 컨쥬게이트 분자를 포함하는 용기 내의 조성물, 치료 유효 투여량을 투여하기 위한 지시서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 제조품.

명세서**기술분야**

본 발명은 생체내에서 독성이 감소된 신규한 치료제, 이를 포함하는 조성물, 생체내에서 치료제의 독성을 감소시키는 방법, 및 신규한 치료제를 투여하는 것을 포함하는 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

암의 치료에 있어서 종양 세포를 치사시키거나 억제하는 약물인 세포독성제 또는 세포성장억제제를 국소적으로 전달하기 위해 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)를 사용하려는 시도가 이루어졌다 (문헌 [Payne, G. (2003) cancer Cell 3:207-212]; [Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614]; [Niculescu-Duvaz and Springer (1997) Adv. Drug Del. Rev. 26:151-172]; US 4975278). 이론적으로, 약물 부분은 종양에 대해 표적화되고 내재화될 것이며, 여기서 상기 비컨쥬게이션된 약물 작용제의 전신 투여는 정상 세포에 대해 허용되기 어려운 수준의 독성을 초래할 수 있다 (문헌 [Baldwin et al., (1986) Lancet pp. (Mar. 15, 1986):603-05]; [Thorpe, (1985) "Antibody Carriers Of Cytotoxics Agents In cancer Therapy: A Review," in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, A. Pinchera et al. (ed.s), pp. 475-506]).

폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체 둘다 ADC를 생성하는데 사용되었다 (문헌 [Rowland et al., (1986) Cancer Immunol. Immunother., 21:183-87]). 상기 방법에 사용된 약물로는 다우노마이신, 독소루비신, 메토트렉세이트 및 빈데신을 들 수 있다 ([Rowland et al., (1986)] 상기 문헌). 항체-독소 컨쥬게이트에 사용된 독소로는 디프테리아 독소와 같은 박테리아 독소, 리신과 같은 식물 독소, 겔다나마이신과 같은 소분자 독소 (문헌 [Mandler et al (2000) J. of the Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581]; [Mandler et al (2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028]; [Mandler et al (2002) Bioconjugate Chem. 13:786-791]), 마이탄시노이드 (EP 1391213; 문헌 [Liu et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623]), 및 칼리케아미신 (문헌 [Lode et al (1998) Cancer Res. 58:2928]; [Hinman et al (1993) Cancer Res. 53:3336-3342])을 들 수 있다. 보다 최근에, 아우리스타틴 펩티드, 아우리스타틴 E (AE) 및 모노메틸아우리스타틴 (MMAE) 및 돌라스타틴의 합성 유사체 (WO 02/088172)가 전장 항체에 컨쥬게이션되었다 (예를 들어, 문헌 [Klussman, et al (2004), Bioconjugate Chemistry 15(4):765-773]; [Doronina et al (2003) Nature Biotechnology 21(7):778-784]; [Francisco et al (2003) Blood 102(4):1458-1465]; US 2004/0018194; WO

04/032828; [Mao, et al (2004) Cancer Res. 64(3):781-788]; [Bhaskar et al (2003) Cancer Res. 63:6387-6394]; WO 03/043583; [Mao et al (2004) Cancer Res. 64:781-788]). 아우리스타틴 E의 변이체는 또한 US 5767237; US 6124431에 개시되어 있다.

제발린(ZEVALIN)(등록상표) (이브리투모마브 티옥세탄, 바이오젠 이덱 인크.(Biogen Idec Inc.))은 티오우레아 링커-킬레이터에 의해 결합된 정상 및 악성 B 림프구 및 ^{111}In 또는 ^{90}Y 방사성동위원소의 표면 상에서 발견되는 CD20 항원에 대해 지정된 무린 IgG1 카파 모노클로날 항체로 이루어진 항체-방사성동위원소 컨쥬게이트이다 (문헌 [Wiseman et al (2000) Eur. J. Nucl. Med. 27(7):766-77]; [Wiseman et al (2002) Blood 99(12):4336-42]; [Witzig et al (2002) J. Clin. Oncol. 20(10):2453-63]; [Witzig et al (2002) J. Clin. Oncol. 20(15):3262-69]). 제발린(등록상표)이 B-세포 비-호치킨 림프종 (NHL)에 대한 활성을 갖지만, 투여는 대부분의 환자에서 중증 및 장기간의 혈구감소증을 초래한다. 칼리케아미신에 연결된 CD33 항체로 이루어진 항체 약물 컨쥬게이트인 밀로타르그(MYLOTARG)(상표명) (캠투주마브 오조가미신, 와이어스 파마슈티칼스(Wyeth Pharmaceuticals))는 주사에 의한 급성 골수성 백혈병의 치료용으로 2000년에 승인되었다 (문헌 [Drugs of the Future (2000) 25(7):686]; 미국 특허 제4970198호; 제5079233호; 제5585089호; 제5606040호; 제5693762호; 제5739116호; 제5767285호; 제5773001호). 디술피드 링커 (SPP)를 통해 마이탄시노이드 약물 부분, DM1에 연결된 huC242 항체로 이루어진 약물 컨쥬게이트인 칸투주마브 메르탄신 (이뮤노젠, 인크. (Immunogen, Inc.)) (Xie et al (2004) J. of Pharm. and Exp. Ther. 308(3):1073-1082)은 결장, 췌장, 위 등과 같은 CanAg를 발현하는 암의 치료에 대한 II상 시험으로 진척되고 있다. 마이탄시노이드 약물 부분, DM1에 연결된 항-전립선 특이적 막 항원 (PSMA) 모노클로날 항체로 이루어진 항체 약물 컨쥬게이트인 MLN-2704 (밀레니엄 파.(Millennium Pharm.)), BZL 바이올로지스(BZL Biologies), 이뮤노젠 인크.)는 전립선 종양의 잠재적인 치료를 위해 개발중이다.

소분자 또는 생물학적 치료제의 반감기를 개선시키는 다양한 방법이 시도되었다. 예를 들어, 글리코실화 부위를 분자에 도입하고 (문헌 [Keyt et al., 1994, PNAS USA 91:3670-74]), 분자를 PEG와 컨쥬게이션시켜 (문헌 [Clark et al., 1996, J. Biol. Chem., 271:21969-77]; [Lee et al, 1999, Bioconjugate Chem. 10:973-981]; [Tanaka et al., 1991, Cancer Res. 51:3710-14]), 크기를 증가시키고 제거 반감기를 증가시켰다. 일부는 약물의 치료 용도를 개선하기 위해 인간 혈청 알부민을 사용하려고 시도하였다. 예를 들어, 알부민을 소분자 (문헌 [Syed et al., 1997, Blood 89:3243-3252]; [Burger et al., 2001 Int. J. Cancer 92:718-724]; [Wosikowski K, et al., Clin Cancer Res. 2003 May 9(5):1917-26]); CD4 ([Yeh et al., 1992, PNAS USA 89:1904-1908]); IgG의 Fc 부분 (문헌 [Ashkenazi et al.(1997) Curr. Opin in Immunol. 9:195-200]), IL-2 (문헌 [Yao, Z et al., (2004 May) Cancer Immunol Immunother. 53(5):404-10]) 및 항-gp72 항체와 메토티렉세이트 분자 사이의 브릿지 (문헌 [Affleck, K et al., (1992) Br J Cancer. 65(6):838-44])에 부착시켰다.

알부민 결합 폴리펩티드의 사용이 또한 검토되었다. 스트렙토코커스 단백질 G로부터의 알부민 결합 도메인에 융합된 인간 가용성 보체 수용체 유형 1 (sCR1)의 연장된 생체내 반감기가 보고되었다 (문헌 [Makrides et al. 1996 J. Pharmacol. Exptl. Ther. 277:532-541]). 단백질 G의 표지화된 알부민 결합 도메인이 기재되었다 (EP 0486,525). 몇몇 파지 발현-유래된 알부민 결합 펩티드가 출원인에 의해 기재되었다. WO 01/45746, 미국 특허 공개 제2004/0001827호, 및 문헌 [Dennis, MS, et al., (2002) JBC 277(38):35035-43]을 참조한다. 이론적으로, 혈청 알부민 결합 펩티드는 생체내에서 비공유적으로 혈청 알부민과 결합한다. 따라서, 혈청 알부민 결합 펩티드는 혈청 알부민 자체의 생체내 순환 메카니즘으로부터 반드시 제거되는 단계이다.

하기 기재된 본 발명은 표적화제/세포독성제와의 컨쥬게이트를 내용으로, 알부민 결합 펩티드의 예상치 못한 유리한 유용성에 중점을 둔다.

발명의 요약

본 발명은 1종 이상의 혈청 알부민-결합 부분 (SABM), 표적화제 (TA) 및 세포독성제 (CA)의 공유 연결된 조합물을 포함하는 컨쥬게이트 분자에 관한 것이다. 일 실시양태에 따르면, 컨쥬게이트 분자는 2개 이상의 CA를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 컨쥬게이트 분자는 2개 이상의 TA를 포함한다.

본 발명의 일 실시양태에 따르면, SABM은 DICLPRWGCLW (서열 8)의 서열과 50% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 Cys 잔기 사이에 5개의 아미노산 잔기를 갖는 2개의 Cys 잔기를 갖는다. 일 실시양태에 따르면, 아미노산 서열은 60% 이상의 동일성, 70% 이상의 동일성, 80% 이상의 동일성, 85% 이상의 동일성, 90% 이상의 동일성, 95% 이상의 동일성, 98% 이상의 동일성 및 99% 이상의 동일성으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 8에 대한 동일성 %를 갖는다.

또다른 실시양태에 따르면, SABM은 Cys 잔기를 제외하고 서열 8의 잔기 중 임의의 하나의 1 내지 5개의 잔기 사이에 상이한 아미노산 잔기로 치환된 DICLPRWGCLW (서열 8)의 아미노산 서열의 변이체를 포함한다.

또다른 실시양태에 따르면, SABM은

Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa
Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys {서열 1}
Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe {서열 2}
Cys-Tyr-Xaa1-Pro-Gly-Xaa-Cys {서열 3}
Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp {서열 4}
Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys {서열 5};
Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp {서열 6};
CXXGPTXXXC {서열 21}
XXXXCXXGPTXXXXCXXX {서열 22}
CXXXXXXCXXXXXXCXXXCXXXXXC {서열 23}
CCXXCXXXXXXC {서열 24}
CXXXXXXCXXXXCXXXXCC {서열 25}
CXXXXXXCXXXXCXXXXXX {서열 26}
XXXXXXDCLPFWGCLWXXXX {서열 155}
XXXXDCLPFWGCLWXXX {서열 156}
DXCLPFWGCLW {서열 423}
XXXXDICLPRWGCLWXXX {서열 424},
XXXXXDICLPRWGCLWXXX {서열 425}
XXEMCYFPGICWMXX {서열 426}
XXDLCLRDWGCLWXX {서열 427}

(여기서, X는 임의의 아미노산 잔기임)로 이루어진 군으로부터 선택된 선형 또는 시클릭 아미노산 서열을 포함한다.

한 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 일반식의 SABM 서열, 특히 서열 1, 서열 2, 서열 3 및 서열 4는 N-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_x 및 C-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_z를 포함하며, 여기서 Xaa는 아미노산이고, x 및 z는 0 이상의 정수이고, 일반적으로 100 미만, 바람직하게는 10 미만, 보다 바람직하게는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 보다 바람직하게는 4 또는 5이고, Xaa₁은 Ile, Phe, Tyr 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, 본 발명은 서열 DICLPRWGCLW [서열 8]을 포함하는 알부민 결합 펩티드의 용도에 관한 것이다. 일 실시양태에 따르면, SABM은 서열 7 내지 20, 27 내지 154 및 157 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 중 임의의 하나를 포함한다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, SABM은 서열 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

또다른 실시양태에 따르면, SABM은 하기 아미노산 서열을 포함한다.

Xaa_i - Cys - Xaa_j - Cys - Xaa_k (여기서, i, j 및 k의 합은 약 25 이하이고, Xaa는 임의의 아미노산 잔기임). 바람직한 일 실시양태에 따르면, i, j 및 k는 약 18 잔기 이하이다. 또다른 바람직한 실시양태에 따르면, i, j 및 k의 합은 약 11 잔기 이하이다.

또다른 실시양태에 따르면, SABM은 표 1 내지 9에 기재된 펩티드 서열 중 임의의 하나를 포함한다.

본 발명의 일 실시양태에 따르면, 모든 상기 언급된 SABM 서열은 K_d가 약 100 μM 이하인 혈청 알부민에 결합한다. 또다른 실시양태에 따르면, K_d는 약 10 μM 이하, 약 1 μM 이하, 약 500 nM 이하, 약 100 nM 이하, 약 50 nM 이하 및 약 10 nM 이하로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또다른 실시양태에 따르면, TA는 표적 세포 표면 단백질에 결합할 수 있는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이며, 여기서 TA는 세포 표면 단백질에 대한 리간드인 아미노산 서열, 부착물 또는 항체, 또는 세포 표면 단백질에 결합할 수 있는 상기 중 임의의 하나의 단편을 포함한다. 또다른 실시양태에 따르면, 표적화되는 세포 표면 단백질은 B 세포 표면 마커이다. 또다른 실시양태에 따르면, 표적화되는 수용체는 HER2, CD20, EGFR, PDGFR, BR3, Flt-1, KDR 및 EphB2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또다른 실시양태에 따르면, TA는 상기 수용체 중 임의의 하나에 대해 지정된 항체이다. 바람직

한 실시양태에 따르면, 항체는 하기 중 임의의 하나의 형태이다: Fab, F(ab)₂, scFv 및 디아바디. 또다른 실시양태에 따르면, TA는 본원에 기재된 VH 또는 VL 서열을 포함한다 (예를 들어, 서열 428 및 429의 항원-결합 부분을 포함하는 항-HER2 항체).

일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 서열 428 및 429의 가변 영역을 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 카바트(Kabat) 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 Q27(V_L), D28(V_L), N30(V_L), T31(V_L), A32(V_L), Y49(V_L), F53(V_L), Y55(V_L), R66(V_L), H91(V_L), Y92(V_L) 및 T94(V_L)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 아미노산이 알려진 이외의 임의의 아미노산으로 치환된 서열 428의 경쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역의 하나 이상의 아미노산이 D28(V_L)Q, D28(V_L)G, N30(V_L)S, T31(V_L)S, A32(V_L)G, Y49(V_L)W, Y49(V_L)D, Y49(V_L)V, F53(V_L)W, F53(V_L)V, F53(V_L)Q, Y55(V_L)W, R66(V_L)N, H91(V_L)F, H91(V_L)Y, Y92(V_L)W 및 T94(V_L)S로 이루어진 군으로부터 선택된 치환을 갖는 서열 429의 경쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역이 Y49(V_L)D, F53(V_L)W 및 Y55(V_L)W의 3개 이상의 치환을 포함하는 서열 428의 경쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역이 N30(V_L)S, H91(V_L)F 및 Y92(V_L)W의 3개 이상의 치환을 포함하는 서열 428의 경쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다.

일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 카바트 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 W95(V_H), D98(V_H), F100(V_H), Y100a(V_H) 및 Y102(V_H)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 아미노산이 알려진 이외의 임의의 아미노산으로 치환된 서열 429의 중쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역이 W95(V_H)Y, D98(V_H)W, D98(V_H)R, D98(V_H)K, D98(V_H)H, F100(V_H)P, F100(V_H)L, F100(V_H)M, F100(V_H)W, Y100a(V_H)F, Y102(V_H)V, Y102(V_H)K 및 Y102(V_H)L로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환을 포함하는 서열 429의 중쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역이 적어도 F100(V_H)P 및 Y102(V_H)K의 치환을 포함하는 서열 429의 중쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 가변 영역이 적어도 F100(V_H)P 및 Y102(V_H)L의 치환을 포함하는 서열 429의 중쇄 가변 서열의 변이체를 포함한다.

일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 카바트 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D28(V_L), N30(V_L), T31(V_L), A32(V_L), Y49(V_L), F53(V_L), Y55(V_L), R66(V_L), H91(V_L), Y92(V_L), T94(V_L), W95(V_H), D98(V_H), F100(V_H), Y100a(V_H) 및 Y102(V_H)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산이 알려진 이외의 임의의 아미노산으로 치환된 경쇄 가변 서열, 서열 428 및 중쇄 가변 서열, 서열 429의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 하기 치환: D28(V_L)Q; D28(V_L)G; N30(V_L)S; T31(V_L)S; A32(V_L)G; Y49(V_L)W, Y49(V_L)D, Y49(V_L)V; F53(V_L)W, F53(V_L)V, F53(V_L)Q, Y55(V_L)W, R66(V_L)N, H91(V_L)F, H91(V_L)Y, Y92(V_L)W, T94(V_L)S, W95(V_H)Y, D98(V_H)W, D98(V_H)R, D98(V_H)K, D98(V_H)H, F100(V_H)P, F100(V_H)L, F100(V_H)M, Y100a(V_H)F, Y102(V_H)V, Y102(V_H)K 및 Y102(V_H)L 중 하나 이상을 포함하는 경쇄 가변 서열 서열 428 및 중쇄 가변 서열 서열 429의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 적어도 하기 치환 Y49(V_L)D, F53(V_L)W, Y55(V_L)W, F100(V_H)P 및 Y102(V_H)K을 포함하는 경쇄 가변 서열, 서열 428 및 중쇄 가변 서열, 서열 429의 변이체를 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 적어도 하기 치환 Y49(V_L)D, F53(V_L)W, Y55(V_L)W, F100(V_H)P 및 Y102(V_H)L을 포함하는 경쇄 가변 서열, 서열 428 및 중쇄 가변 서열, 서열 429의 변이체를 포함한다. 또다른 실시양태에 따르면, 항-HER2 항체는 2003년 4월 9일자로 출원된 미국 특허 공개 제2003/0228663 A1호; WO 03/087131; 문헌 [Carter et. al., (1992) PNAS 89:4285-4289] (간행물은 본원에 명백히 참고로 도입됨)에 개시된 임의의 항-HER2 항체이다.

일 실시양태에 따르면, TA는 세포의 외부 표면 상에서 단백질에 결합하는 능력 이외의 추가의 생물활성을 갖는다. 또다른 실시양태에 따르면, 다른 생물활성은 세포를 통한 리간드-매개된 세포 신호전달을 차단하는 능력이다. 또다른 실시양태에 따르면, 다른 생물활성은 표적화된 세포의 아포토시스를 유도하는 능력이다. 또다른 실시양태에 따르면, TA는 10 μM 이하, 1 μM 이하, 500 nm 이하, 100 nm 이하 및 10 nm 이하로 이루어진 군으로부터 선택된 K_d를 갖는, 관심의 세포 상의 단백질에 결합하는 폴리펩티드이다.

일 실시양태에 따르면, TA가 결합하는 관심의 세포 상의 단백질은 정상 세포에 비해 암 세포가 과발현된다. 또다른 실시양태에 따르면, TA에 의해 표적화되는 세포는 종양 세포와 같은 병원체성 세포이다.

바람직한 일 실시양태에 따르면, 세포독성제는 모노메틸아우리스타틴 (MMAE)이다.

또다른 바람직한 실시양태에 따르면, 컨쥬게이트 분자는 상기 SABM과, 표적화제 또는 세포독성제 사이에 위치한 링커 부분을 포함한다. 일 실시양태에서, 링커 부분은 아미노산 서열: GGGG (서열 422)를 포함한다.

또다른 실시양태에 따르면, SABM은 인간 알부민에 결합한다. 또다른 실시양태에 따르면, SABM은 TA의 가변 중쇄 또는 가변 경쇄의 N- 또는 C-말단 영역에 컨쥬게이션된다.

본 발명은 제약 담체와 혼합된 컨쥬게이트 분자를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 의약의 제조에 있어서의 컨쥬게이트 분자의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 치료제에 컨쥬게이션된 혈청 알부민 결합 부분 (SABM)을 갖는 치료제를 생산하는 단계를 포함하는, 치료제의 독성 감소 방법을 제공한다. 상기 방법은 SABM을 갖는 치료제의 독성을 SABM이 없는 치료제의 독성과 비교하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에 따르면, 상기 방법은 치료제:SABM 컨쥬게이트의 독성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

본 발명은 치료 유효량의 본 발명에 따른 컨쥬게이트 분자를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 치료제의 독성 감소 방법을 제공한다. 일 실시양태에 따르면, 상기 방법은 치료제:SABM 컨쥬게이트의 독성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, 포유동물은 자가면역 질환 또는 암을 앓고 있다.

본 발명은 종양을 갖는 포유동물을, 종양 세포 또는 종양 주위의 혈관에 결합하는 치료 유효량의 본 발명의 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 자가면역 장애를 갖는 포유동물을, 본 발명의 치료 유효량의 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 자가면역 장애의 치료 방법을 제공한다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, 컨쥬게이트 분자는 자가면역 장애의 원인이 되거나 이를 유발하는 B-세포에 결합한다. 본 발명은 또한 자가면역 장애를 갖는 포유동물을, 치료 유효량의 본 발명의 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 세포 증식성 장애의 치료 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 포유동물을 B 세포에 결합하는 치료 유효량의 본 발명의 컨쥬게이트 분자로 치료하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 B 세포 고갈 방법을 제공한다.

일 실시양태에 따르면, 본 발명의 치료 방법은 포유동물에서 컨쥬게이트 분자의 독성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

일 실시양태에 따르면, 독성은 체중 감소, 조혈 독성, 신장 독성, 간 독성, 위장관 독성, 골수로부터의 말초 혈액으로의 조혈 전구 세포의 감소된 이동, 빈혈, 골수 억제, 범혈구감소증, 저혈소판증, 호중구감소증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 구내염, 탈모증, 두통 및 근육통으로 이루어진 군 중 임의의 하나로서 증상화된다.

본 발명은 또한 용기, 본 발명의 컨쥬게이트 분자를 포함하는 용기 내의 조성물, 치료 유효 투여량을 투여하기 위한 지시서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 제조품을 제공한다.

발명의 상세한 설명

"혈청 알부민 결합 펩티드" 또는 "혈청 알부민 결합 부분" ("SABM")이라는 용어는 혈청 알부민에 결합하는 아미노산 서열을 포함하는 화합물 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, SABM은 인간 혈청 알부민에 결합한다. 일 실시양태에 따르면, SABM은 토끼, 래트, 마우스 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는, 서열 목록에 인용된 임의의 하나의 서열의 하나 이상을 포함한다. 또다른 실시양태에 따르면, SABM은 혈청 알부민의 다중 종에 결합하는, 서열 목록에 인용된, 임의의 하나의 서열의 하나 이상을 포함한다. 일 실시양태에 따르면, SABM은 토끼, 래트, 마우스 또는 인간 혈청 알부민의 임의의 하나 또는 그의 조합에 결합하는, 표 1 내지 9에 인용된 임의의 하나의 서열의 하나 이상을 포함한다. 또다른 실시양태에 따르면, SABM은 혈청 알부민의 다중 종에 결합하는, 서열 목록에 인용된 임의의 하나의 서열의 하나 이상을 포함한다. 다중종 결합자의 예로는 적어도 인간 및 래트 혈청 알부민에 결합하는 SABM; 적어도 인간, 래트 및 토끼 혈청 알부민에 결합하는 것들; 적어도 인간 및 토끼 혈청 알부민에 결합하는 것들; 및 적어도 인간 및 마우스 혈청 알부민에 결합하는 것들을 들 수 있다.

바람직한 일 실시양태에 따르면, SABM 펩티드는 알부민에 결합할 수 있는 비-천연 발생 아미노산 서열이다. 본 발명의 내용 내에서 SABM은 구속되거나 (즉, 예를 들어 베타-턴 또는 베타-주름 쉬트를 개시하는 아미노산의 존재, 또는 예를 들어 디설파이드-결합된 Cys 잔기의 존재에 의해 고리화된 구조의 일부 요소를 갖는) 또는 약 50 미만의 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 40 미만의 아미노산 잔기의 비구속된 (선형) 아미노산 서열일 수 있다. 약 40 아미노산 잔기 미만의 SABM에서, 약 10 내지 약 30 아미노산 잔기, 특히 약 20 아미노산 잔기의 SABM이 바람직하다. 그러나, 본 발명을 읽으면, 당업자는 본 발명의 SABM을 구별하는 것은 특정 SABM의 길이가 아니라, 알부민에 결합하는 그의 능력임을 인지할 것이다.

본 발명의 "표적화제" 또는 "TA"는, TA가 시험관내, 바람직하게는 생체내에서 표적 분자를 갖는 특정 세포 유형과 같은 표적 분자에 "귀환"하거나, "결합"하거나 "표적화할" 경우, 충분한 친화도 및 특이성으로 세포의 표면 상의 표적 분자에 결합할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Pasqualini and Ruoslahti, 1996 Nature, 380:364-366] 및 [Arap et al., 1998 Science, 279:377-380]의 "에 귀환하다", "귀환", 및 "표적화하다"라는 용어의 용도를 참고한다). 일반적으로, TA는 약 10 μ M, 바람직하게는 약 100 nM 미만 및 약 10 nM 미만의 해리 상수 K_d 를 특징으로 하는 친화도로 표적 분자에 결합할 것이다. 그러나, 표적 분자에 대한 친화도가 약 1 nM 미만, 바람직하게는 약 1 pM 내지 약 1 nM인 폴리펩티드 또는 소분자는 본 발명의 내용 내에서 TA와 동일하게 간주된다. 바람직하게는, TA는 폴리펩티드 (예를 들어 항체)이다. 일반적으로, 상기 기재된 바와 같은 특정 표적 분자에 결합하는 TA는 당업계에 공지된 임의의 다수의 기술에 의해 단리되고 확인될 수 있다.

TA는 과지-제시 유래된 항체와 같은, 천연 및 비-천연 발생 아미노산 잔기를 함유할 수 있는 상기 기재된 바와 같은 아미노산 서열이다. 소위 특정 아미노산 또는 펩티드의 구조를 모방하는 비-아미노산 화학 구조를 포함하는 "펩티드 모방체" 및 "펩티드 유사체"는 본 발명의 내용 내에서 TA일 수 있다. 이러한 모방체 또는 유사체는 그의 펩티드 반대물에서 발견되는 바와 같은 적절한 공간 배향에 존재하는 크기, 전하 또는 소수성과 같은 유사한 물리적 특징을 나타내는 바와 같이 일반적으로 특성화된다. 펩티드 모방체 화합물의 특정 예는, 하나 이상의 아미드 결합이 예를 들어 탄소-탄소 결합 또는 다른 결합에 의해 대체된 화합물이며, 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Sawyer, 1995, In: Peptide Based Drug Design pp. 378-422, ACS, Washington DC] 참조).

본원에서 "B 세포 표면 마커" 또는 "B 세포 표면 항원"은 그에 결합하는 길항제와 표적화될 수 있는 B 세포의 표면 상에 발현된 항원이다. 예시적인 B 세포 표면 마커로는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD40, CD53, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CDw78, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CDw84, CD85 및 CD86 백혈구 표면 마커 (설명에 대해서는, 문헌 [The Leukocyte Antigen Facts Book, 2nd Edition. 1997, ed. Barclay et al. Academic Press, Harcourt Brace & Co., New York] 참조)를 들 수 있다. 다른 B 세포 표면 마커로는 RP105, FcRH2, CD79A, C79B, CR2, CCR6, CD72, P2X5, HLA-DOB, CXCR5, FCER2, BR3, BTLA, NAG14 (aka LRRC4), SLGC16270 (ala LOC283663), FcRH1, IRTA2, ATWD578 (aka MGC15619), FcRH3, IRTA1, FcRH6 (aka LOC343413) 및 BCMA (aka TNFRSF17)를 들 수 있다.

특정 관심의 B 세포 표면 마커는 포유동물의 다른 비-B 세포 조직에 비해 B 세포 상에 선호적으로 발현되며, 전구체 B 세포 및 성숙 B 세포 둘다 상에 발현될 수 있다. 본원에서 바람직한 B 세포 표면 마커는 CD20 및 CD22이다.

"CD20" 항원은 말초 혈액 또는 림프양 기관으로부터의 90% 초과인 B 세포의 표면 상에서 발견되는 비-글리코실화된 인 단백질이다. CD20은 초기 프리-B 세포 발생 동안 발현되며, 혈장 세포 분화 때까지 남아있다. CD20은 정상 B 세포 및 악성 B 세포 둘다에 존재한다. 문헌상 CD20에 대한 다른 명칭은 "B-림프구-제한된 항원" B1 및 "Bp35"이다. CD20 항원은 예를 들어 문헌 [Clark et al. PNAS (USA) 82: 1766 (1985)]에 기재되어 있다. 인간 CD20의 아미노산 서열은 [The Leukocyte Antigen Facts Book, Barclay et al.] 상기 문헌 182면에 나타나 있으며, EMBL 젠뱅크(Genbank) 수탁 번호 X12530 및 스위스프로트(Swissprot) P11836이다.

BL-CAM 또는 Lyb8로도 알려진 "CD22" 항원은 분자량이 약 130 (감소됨) 내지 140 kD (비감소됨)인 제1형 내재 막 당 단백질이다. 이는 B-림프구의 세포질 및 세포막 둘다에서 발현된다. CD22 항원은 B-세포 림프구 분화의 초기에 CD19 항원과 대략 동일한 단계에서 나타난다. 다른 B-세포 마커와 달리, CD22 막 발현은 성숙 B 세포 (CD22+)와 혈장 세포 (CD22-) 사이에 포함된 후기 분화 단계에 제한된다. CD22 항원은 예를 들어 문헌 [Wilson et al. J. Exp. Med. 173:137 (1991)] 및 [Wilson et al. J. Immunol. 150:5013 (1993)]에 기재되어 있다.

"CD19" 항원은 예를 들어 HD237-CD19 또는 B4 항체에 의해 확인된 항원을 지칭한다 (문헌 [Kiesel et al. Leukemia Research II, 12: 1119 (1987)]). CD19는 프로-B, 프리-B, 미성숙 및 성숙, 활성화 및 기억 B 세포 상에서, 혈장 세포로의 최종 분화 직전 지점까지 발견된다. CD19 또는 CD20은 둘다 조혈 줄기 세포 또는 혈장 세포 상에 발현되지 않는다.

CD19에의 길항제의 결합은 CD19 항원의 내재화를 유발할 수 있다. 인간 CD19의 아미노산 서열은 [The Leukocyte Antigen Facts Book, Barclay et al.] 상기 문헌 제180면에 나타나 있으며, EMBL 젠뱅크 수탁 번호 M28170 및 스위스 프로트 P11836이다.

본원에 기재된 "B 세포 고갈"은 치료 전 수준에 비해 약물 또는 항체 치료 후 동물 또는 인간에서의 B 세포 수준의 감소를 지칭한다. B 세포 수준은 완전 혈액 계수를 실시함으로써, 공지된 B 세포 마커에 대해 염색하는 FACS 분석에 의해, 및 실험 실시예에 기재된 바와 같은 방법에 의해서와 같은 널리 공지된 분석법을 이용하여 측정가능하다. B 세포 고갈은 부분적이거나 완전할 수 있다. 일 실시양태에서, CD20 발현 B 세포의 고갈은 25% 이상이다. B 세포 고갈 약물을 투여받는 환자에서, B 세포는 일반적으로 약물이 환자의 체내에서 순환할 때 및 B 세포의 회수 때의 기간 동안 고갈된다.

따라서, 본 발명의 범위 내에서 "아미노산"이라는 용어는 그 가장 넓은 의미에서 사용되며, 천연 발생 L 알파-아미노산 또는 잔기를 포함하는 것을 의미한다. 천연 발생 아미노산에 대해 통상적으로 사용되는 1 및 3 문자 약어가 본원에 사용된다 (문헌 [Lehninger, A.L., 1975, Biochemistry, 2d ed., pp. 71-92, Worth Publishers, New York]). 표준 단일 문자 코드 및 표준 3 문자 코드 사이의 상응성은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 여기에서 재현된다: A = Ala; C = Cys; D = Asp; E = Glu; F = Phe; G = Gly; H = His; I = Ile; K = Lys; L = Leu; M = Met; N = Asn; P = Pro; Q = Gln; R = Arg; S = Ser; T = Thr; V = Val; W = Trp; Y = Tyr. 상기 용어는 D-아미노산 뿐만 아니라, 아미노산 유사체와 같은 화학적으로 변형된 아미노산, 노르류신과 같은 단백질 내로 통상적으로 혼입되지 않는 천연 발생 아미노산, 및 아미노산의 특징으로 당업계에 공지된 특성을 갖는 화학적으로 합성된 화합물을 포함한다. 예를 들어, 천연 Phe 또는 Pro와 동일한 형태적 제한의 펩티드 화합물을 허용하는 페닐알라닌 또는 프롤린의 유사체 또는 모방체는 아미노산의 정의 내에 포함된다. 이러한 유사체 및 모방체는 아미노산의 "기능적 등가물"로서 본원에서 지칭된다. 아미노산의 다른 예는 문헌 [Roberts and Vellaccio, 1983, In: The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Gross and Meiehofer, eds., Vol. 5 p. 341, Academic Press, Inc., N. Y.] (본원에 참고로 도입됨)에 열거되어 있다.

예를 들어 표준 고체상 합성 기술에 의해 합성된 SABM 및 TA는 유전자에 의해 코딩되는 아미노산에 제한되지 않는다. 유전 암호에 의해 코딩되지 않는 통상적으로 대하는 아미노산으로는, 예를 들어 국제 공개 제WO 90/01940에 기재된 것들, 예를 들어 Glu 및 Asp에 대해 2-아미노 아디프산 (Aad); Glu 및 Asp에 대해 2-아미노피멜산 (Apm); Met, Leu 및 기타 지방족 아미노산에 대해 2-아미노부티르산 (Abu); Met, Leu 및 기타 지방족 아미노산에 대해 2-아미노헵탄산 (Ahe); Gly에 대해 2-아미노이소부티르산 (Aib); Val 및 Leu 및 Ile에 대해 시클로헥실알라닌 (Cha); Arg 및 Lys에 대해 호모아르기닌 (Har); Lys, Arg 및 His에 대해 2,3-디아미노프로피온산 (Dpr); Gly, Pro 및 Ala에 대해 N-에틸글리신 (EtGly); Asn 및 Gln에 대해 N-에틸아스파라긴 (EtAsn); Lys에 대해 히드록실리신 (Hyl); Lys에 대해 알로히드록실리신 (AHyl); Pro, Ser 및 Thr에 대해 3-(및 4)-히드록시프롤린 (3Hyp, 4Hyp); Ile, Leu 및 Val에 대해 알로-이소류신 (Alle); Ala에 대해 p-아미디노페닐알라닌; Gly, Pro 및 Ala에 대해 N-메틸글리신 (MeGly, 사르코신); Ile에 대해 N-메틸이소류신 (Melle); Met 및 기타 지방족 아미노산에 대해 노르발린 (Nva); Met 및 기타 지방족 아미노산에 대해 뉴르류신 (Nle); Lys, Arg 및 His에 대해 오르니틴 (Orn); Thr, Asn 및 Gln에 대해 시트룰린 (Cit) 및 메티오닌 술폭시드 (MSO); Phe에 대해 N-메틸페닐알라닌 (MePhe), 트리메틸페닐알라닌, 할로 (F, Cl, Br 및 I) 페닐알라닌, 트리플루오릴페닐알라닌을 들 수 있다.

본 발명의 내용 내에서 SABM 및 TA는 "유전자조작"될 수 있으며, 즉 비-자연 또는 비-천연 발생 TA일 수 있다. "비-자연" 또는 "비-천연 발생"은 특정 SABM의 아미노산 서열이 천연에서 발견되지 않는 것을 의미한다. 즉, 비-자연 또는 비-천연 발생 TA 또는 SABM은 천연 발생 단백질 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열에 상응할 필요가 없다. 상기 변이체의 TA 또는 SABM은 당업자에게 널리 공지된 것을 비롯한 다양한 기술을 이용하여 생성되거나 선택될 수 있다. 예를 들어, 구속된 또는 비구속된 펩티드 라이브러리는 무작위로 생성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Lowman et al, 1998, Biochemistry 37:8870-8878]의 당업계 표준 기술을 이용하여 파지 상에 제시될 수 있다.

본 발명의 내용 내에서 사용될 경우, SABM 및 TA는 서로 "컨쥬게이션"될 수 있다. "컨쥬게이션된"이라는 용어는 당업계에 공지된 공유 부착 또는 결합의 모든 방법을 포함하도록 그 가장 넓은 의미에서 사용된다. 예를 들어, 전형적인 실시양태에서, SABM은 단백질이고, TA는 SABM에 대한 아미노산 연장 C- 또는 N-말단이다. 또한, 짧은 아미노산 링커 서열은 단백질 치료제와 SABM 사이에 있을 수 있다. 상기 시나리오에서, SABM, 임의의 링커 및 TA는 하기 기재된 바와 같은 짧은 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 링커 서열 및 TA를 코딩하는 서열에 (DNA 서열이 인접하고 리딩 프레임에 있다는 의미에서) 작동가능하게 연결된 SABM을 코딩하는 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩될 것이다. 상기 전형적인 시나리오에서, SABM은 링커 서열을 통해 임의로 TA에 "컨쥬게이션된" 것으로 간주된다. 관련된 실시양태에서, SABM 아미노산 서열은, 물론 SABM 아미노산 서열의 삽입이 단백질 치료제의 기능을 방해하지 않는다면, TA 아미노산 서열의 부분을 저지하거나 대체할 수 있다. 추가의 전형적인 실시양태에서, SABM은 예를 들어 임의로 링커 서열을 통한 TA 또는 다른 치료제에의

화학적 컨쥬게이션에 의해 연결될 것이다. 전형적으로, 상기 실시양태에 따르면, SABM은 표적 활성을 인지하는 TA의 능력을 방해하지 않는 TA의 중간에 어딘가에서 아미노산의 측쇄를 통해 TA에 연결될 것이다. 여기서 다시, SABM은 TA에 "컨쥬게이션된" 것으로 간주된다.

"항체"라는 용어는 가장 넓은 의미에서 사용되며, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어 이중특이적 항체), 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다.

본 발명의 항체의 "기능적 단편"은 비손상(intact) 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 FcR 결합 능력을 보유하는 항체의 Fc 영역을 일반적으로 포함하는 비손상 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편의 예로는 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 들 수 있다.

본원에 사용된 "모노클로날 항체"라는 용어는 실질적으로 동종의 항체의 집단으로부터 수득된 항체, 즉 집단에 포함되는 개별 항체가, 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일한 항체를 지칭한다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이며, 1 또는 2개의 항원성 부위(들), 전형적으로 1개의 부위에 대해 지정된다. 또한, 항원에 대해 동물로부터 유래되어 몇몇 상이한 항체가 상이한 결정자 (에피토프)에 대해 지정된 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제에 비해, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정자에 대해 지정된다. 그의 특이성 이외에, 모노클로날 항체는, 하이브리도마 배양물에 의해 합성되고 다른 이뮤노글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 변형어 "모노클로날"은 항체의 특징이 항체의 실질적으로 동종인 집단으로부터 수득되는 것을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 요구하는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 처음으로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어 미국 특허 제4,816,567호 참조). "모노클로날 항체"는 예를 들어 문헌 [Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991)]에 기재된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분은 특정 종으로부터 유래되거나 중쇄 및/또는 경쇄가 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 서열과 동일하거나 상동성인 반면, 쇄(들)의 나머지는 또다른 종으로부터 유래되거나 또다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체, 및 이들이 목적하는 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체 (이뮤노글로불린)를 포함한다 (미국 특허 제4,816,567호; 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)]). 키메라 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

비-인간 (예를 들어 뮌) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 쇄 또는 그의 단편 (예를 들어 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위 서열)이다. 대부분, 인간화 항체는 수여자의 상보성-결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 수용력을 갖는, 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기로 치환된 인간 이뮤노글로불린 (수여자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 이뮤노글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체는 수여자 항체에서도, 삽입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 모든 하나 이상의, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것과 상응하며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이지만, FR 영역은 결합 친화도를 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. FR에서 상기 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 쇄에서 6개 이하, L 쇄에서 3개 이하이다. 인간화 항체는 또한 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc), 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것의 적어도 일부분을 포함할 것이다. 추가의 상세사항에 대해서는, 문헌 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986)]; [Reichmann et al., Nature, 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, Curr. Op. Struct. Biol, 2:593-596 (1992)]을 참조한다. 인간화 항체는 항체의 항원-결합 영역이 예를 들어 관심의 항원으로 짧은꼬리 원숭이를 면역화함으로써 생성된 항체로부터 유래된 프리마티즈드(PRIMATIZED)(등록상표)를 포함한다. 인간화 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

인간 항체는 또한 파지-제시 라이브러리를 비롯한 당업계에 공지된 다양한 기술을 이용하여 생성될 수 있다 (문헌 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)]; [Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]). 콜(Cole) 등 및 보르너(Boerner) 등의 기술은 또한 인간 모노클로날 항체의 제조에 이용가능하다 (문헌 [Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)]; [Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)]).

본원에 사용된 "이뮤노어드헤신"이라는 용어는 이중 단백질 ("어드헤신")의 결합 특이성을 이뮤노글로불린 불변 도메인의 효과기 기능과 조합하는 항체-유사 분자를 나타낸다. 구조적으로, 이뮤노어드헤신은 항원 인지 및 항체의 결합 부위 이외

인 (즉 "이중"임) 목적하는 결합 특이성을 갖는 아미노산 서열 및 이뮤노글로불린 불변 도메인의 융합물을 포함한다. 이뮤노어드헤신 분자의 어드헤신 부분은 전형적으로 적어도 수용체 또는 리간드의 결합 부위를 포함하는 인접 아미노산 서열이다. 이뮤노어드헤신 내의 이뮤노글로불린 불변 도메인 서열은 IgG-1, IgG-2, IgG-3, 또는 IgG-4 아형, IgA (IgA-1 및 IgA-2 포함), IgE, IgD 또는 IgM과 같은 임의의 이뮤노글로불린으로부터 수득될 수 있다.

"융합 단백질" 및 "융합 폴리펩티드"는 각각의 부분이 상이한 특성을 갖는 폴리펩티드인 2개 이상의 함께 공유 연결된 부분을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 특성은 시험관내 또는 생체내 활성과 같은 생물학적 특성일 수 있다. 특성은 표적 또한 분자에의 결합, 반응의 촉매작용 등과 같은 간단한 화학적 또는 물리적 특성일 수 있다. 상기 부분은 단일 펩티드 결합에 의해 또는 하나 이상의 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드 링커를 통해 직접적으로 연결될 수 있다. 일반적으로, 상기 부분 및 링커는 서로에게 리딩 프레임일 것이다.

"단리된" 폴리펩티드 또는 항체는 그의 천연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리되고/거나 회수된 것이다. 그의 천연 환경의 오염 성분은 폴리펩티드 또는 항체에 대한 진단 또는 치료 용도를 방해하지 않을 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 들 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 (1) 로우리(Lowry) 방법에 의해 측정된 바로, 항체의 95 중량% 초과까지, (2) 스피닝 컵 서열기에 의해 15 잔기 이상의 N-말단 또는 내부 아미노산 서열을 수득하는데 충분한 정도까지, 또는 (3) 쿠마시(Coomassie) 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 이용한 환원 또는 비환원 조건하에서의 SDS-PAGE에 의한 동종성까지 정제될 것이다. 단리된 항체는, 항체의 천연 환경의 하나 이상의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에, 재조합 세포 내의 계내 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 하나 이상의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

인간화 항-ErbB2 (HER2) 항체로는 미국 특허 제5,821,337호 (본원에 명백히 참고로 도입됨)에 기재된 바와 같은 humAb4D5-1, humAb4D5-2, humAb4D5-3, humAb4D5-4, humAb4D5-5, humAb4D5-6, humAb4D5-7 및 humAb4D5-8 (헤르셉틴(등록상표)); 인간화 520C9 (WO93/21319) 및 동시계류 출원 제09/811115호에 기재된 바와 같은 인간화 2C4 항체, 및 WO 03/08713 및 미국 특허 공개 제2003/0228663호 (본원에 참고로 도입됨)에 개시된 항-HER2 변이체의 가변 영역을 포함하는 항체를 들 수 있다. 개시사항 전반에 걸쳐, "humAb4D5-8" 및 "hu4D5-8"이라는 용어가 호환적으로 사용된다.

본원에 사용된 "세포독성제"라는 용어는 세포의 기능을 억제하거나 방지하고/거나 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성제는 내재화될 수 있고/거나 반드시 세포 표면에 결합하지는 않고 세포 외부로부터 세포 성장을 억제할 수 있다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, 작용제는 소분자이다. 또다른 실시양태에 따르면, 세포독성제의 활성 부분은 1100 kD 이하이다. 상기 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} 및 Lu의 방사성 동위원소), 화학치료제, 예를 들어 메토크세이트, 아드리아미신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 펠팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신, 또는 기타 삽입제, 효소 및 그의 단편, 예를 들어 핵분해성 효소, 항생제 및 독소, 예를 들어 소분자 독소, 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소 (예를 들어 MMAE), 및 그의 단편 및/또는 변이체, 및 다양한 항종양제 또는 항암제 또는 하기 개시된 성장 억제제를 포함하는 것으로 의도된다. 다른 세포독성제는 하기 기재되어 있다. 바람직한 일 실시양태에 따르면, 세포독성제는 방사성동위원소이다.

"화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예로는 알킬화제, 예를 들어 티오테파 및 시톡산 (CYTOXAN)(등록상표) 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예를 들어 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예를 들어 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함), 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체 KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류트레로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예를 들어 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 펠팔란, 노베티친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들어 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예를 들어 에네디인 항생제 (예를 들어 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 II 및 칼리케아미신 오메가 II (예를 들어 문헌 [Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신 A를 비롯한 디네미신; 비스포스포네이트, 예를 들어 클로드로네이트; 에스페라미신; 및 네오카르지노스타틴 크로모포르 및 관련 크로모포르테인 에네디인 항생제 크로모포르), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)(등록상표)

독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신, 독소루비신 포함); 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 C와 같은 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예를 들어 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예를 들어 데노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예를 들어 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 안드로겐, 예를 들어 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-아드레날린제, 예를 들어 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예를 들어 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파빈; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 루니다이닌; 마이탄시노이드, 예를 들어 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK(등록상표) 다당류 복합체 (미국 오래공주 유진에 소재하는 JHS 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products)); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔 (TAXOL)(등록상표) 파클리탁셀 (브리스틀-마이어스 스쿼브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)(상표명) 파클리탁셀의 알부민-유전자조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샤움버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)(등록상표) 도세탁셀 (롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겐자르(GEMZAR)(등록상표) 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱세이트; 플라티늄 제제, 예를 들어 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)(등록상표) 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; CTP-11; 토포이소메라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예를 들어 레티노산; 카페시타빈; 옥살리플라틴, 예를 들어 옥살리플라틴 치료 처방 (FOLFOX); PKC-알파, Raf, H-Ras 및 EGFR의 억제제 (예를 들어 에를로티니브 (타르세바(Tarceva)(상표명)) 및 임의의 상기 것들의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 들 수 있다.

본원에서 사용될 경우, "성장 억제제"는 시험관내 및/또는 생체내에서 세포의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 억제제는 S 기에서 세포의 퍼센트를 유의하게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예로는 세포 주기 진행을 (S 기 이외의 시기에서) 억제하는 작용제, 예를 들어 G1 정지 및 M-기 정지를 유도하는 작용제를 들 수 있다. 전통적인 M-기 차단제로는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁솔(TAXOL)(등록상표) 파클리탁셀, 및 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드 및 블레오마이신과 같은 토포 II 억제제를 들 수 있다. 정지 G1이 또한 S-기 정지 내로 넘어가는 제제는 예를 들어 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토틱세이트, 5-플루오로우라실 및 아라-C와 같은 DNA 알킬화제이다. 추가의 정보는 문헌 [The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al. (WB Saunders: Philadelphia, 1995)], 특히 제13면에서 발견할 수 있다.

"성장 억제제"의 예로는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 길항제 (예를 들어 티로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제 (예를 들어 에를로티니브 (타르세바(Tarceva)(상표명)), 혈소판 유래 성장 인자 억제제 (예를 들어 글리벡(Gleevec)(상표명)) (이마티니브 메실레이트)), COX-2 억제제 (예를 들어 셀레코시브) 및 다른 생활성 및 유기 화학제 등을 들 수 있다.

"치료 유효량"이라는 용어는 대상체에서 질환 또는 장애를 "경감"시키거나 "치료"하는데 유효한 컨쥬게이트 분자의 양을 지칭한다. 컨쥬게이트 분자가 성장을 억제하고/거나 존재하는 암 세포를 치사시키는 정도까지, 이는 세포성장억제성 및/또는 세포독성일 수 있다.

"치료"는 질환 또는 장애의 개선 또는 경감을 지칭한다. 치료가 필요한 대상은 장애를 이미 갖는 대상 뿐만 아니라 장애가 예방되어야 할 대상을 포함한다. 대상체는 본 발명의 방법에 따른 치료량의 컨쥬게이트를 투여받은 후, 대상체가 특정 질환의 하나 이상의 징후 및 증상의 관찰가능한 및/또는 측정가능한 감소 또는 부재를 나타내는 경우라면, 암 또는 자가면역 질환에 대해 성공적으로 "치료된" 것이다. 예를 들어, 암에 대해, 암 세포의 수의 감소 또는 암 세포의 부재; 종양 크기의 감소; 종양 전이의 억제 (즉, 일정 정도로 감속시키고, 바람직하게는 정지시킴); 종양 성장의 일정 정도도의 억제; 특정 암과 관련된 하나 이상의 증상의 일정 정도도의 진정 및/또는 완화의 길이의 증가; 감소된 이환률 및 치사율 및 생명 사건의 질의 개선을 들 수 있다. 질환의 징후 또는 증상의 감소는 또한 환자에 의해 느껴질 수 있다. 치료는 종양의 크기가 바람직하게는 50% 초과, 보다 바람직하게는 75%까지 감소되는, 암의 모든 징후의 사라짐으로 정의되는 완전한 반응, 또는 부분적 반응을 달성할 수 있다. 환자가 안정한 질환을 겪을 경우, 환자는 또한 치료된 것으로 간주된다. 바람직한 실시양태에서,

암 환자는 1년 후, 바람직하게는 15개월 후에 여전히 암의 진행이 없다. 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하는 상기 파라미터는 당업계의 적절한 기술을 갖는 의사에게 익숙한 통상적인 절차에 의해 용이하게 측정가능하다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 SABM이 없는 동일한 권주게이트 분자를 투여받아 치료될 수 있는 대상체보다 적은 부작용을 경험하면서 병으로부터의 개선을 나타낸다.

"암" 및 "암성"이라는 용어는 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 이를 묘사한다. 암의 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예로는 편평 세포 암 (예를 들어 상피 편평 세포 암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암을 비롯한 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막의 암, 간세포성 암, 위장관암을 비롯한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 비뇨관의 암, 간세포암, 유방암, 결장암, 직장암, 직장결장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 악성흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌암, 뿐만 아니라 두경부암, 및 관련된 전이를 들 수 있다.

"세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"라는 용어는 일부 정도의 비정상 세포 증식과 관련된 장애를 지칭한다. 일 실시양태에서, 세포 증식성 장애는 암이다.

본원에 사용된 "종양"은 악성이든 양성이든, 그리고 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직이든, 모든 신생물 세포 성장 및 증식을 지칭한다.

B-세포 조절된 자가면역 질환으로는 관절염 (류마티스성 관절염, 유년 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선성 관절염), 건선, 아토피 피부염을 비롯한 피부염; 만성 자가면역 두드러기, 다발근육염/피부근육염, 독성 상피 괴사, 전신성 공피증 및 경화증, 염증성 장 질환 (IBD) (크론병, 궤양성 결장염)와 관련된 반응, 호흡 곤란 증후군, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 수막염, 알레르기성 비염, 뇌염, 포도막염, 결장염, 사구체신염, 알레르기성 상태, 습진, 천식, T 세포의 침윤 및 만성 염증성 반응과 관련된 상태, 죽상동맥경화증, 자가면역 심근염, 백혈구 부착 결핍증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 (신장염, 비-신장, 원형 탈모증 포함), 유년 발병형 당뇨병, 다발성 경화증, 알레르기성 뇌척수염, 사이토킨 및 T-림프구에 의해 매개된 급성 및 지연된 과민반응과 관련된 면역 반응, 결핵, 사르코이드증, 베닝거(Wegener) 육아종증을 비롯한 육아종증, 무과립구증, 혈관염 (ANCA 포함), 재생불량성 빈혈, 콤브스(Coombs) 양성 빈혈, 다이아몬드 블랙판(Diamond Blackfan) 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈 (AIHA)을 비롯한 면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 순수 적혈구 무형성 (PRCA), 인자 VIII 결핍증, A형 혈우병, 자가면역 호중구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소증, 백혈구누출과 관련된 질환, CNS 염증성 장애, 다발성 기관 손상 증후군, 중증 근무력증, 항원-항체 복합체 매개 질환, 항-사구체 기저막 질환, 항-인지질 항체 증후군, 알레르기성 신경염, 베체트병, 캐슬먼(Castleman) 증후군, 굿패스터(Goodpasture) 증후군, 램버트-이튼(Lambert-Eaton) 근무력 증후군, 라이나우드(Reynaud) 증후군, 쇼그렌(Sjorgen) 증후군, 스티븐-존슨(Stevens-Johnson) 증후군, 고형 기관 이식 거부반응 (고 패널 반응성 항체 역가에 대한 예비치료, 조직에서의 IgA 침착 등 포함), 이식편대 숙주 질환 (GVHD), 수포성 유전포창, 천포창 (심상성, 낙엽상 모두 포함), 자가면역 다중내분비병증, 라이터병(Reiter's disease), 스트프만 증후군, 거대 세포 동맥염, 면역 복합 신장염, IgA 신장병증, IgM 다발신경병증 또는 IgM 매개 신경, 특발성 혈소판감소 자색반병 (ITP), 혈전성 혈소판감소성 자색반병 (TTP), 자가면역 저혈소판증, 자가면역 고환염 및 난소염을 비롯한 고환 및 난소의 질환, 원발성 갑상선기능저하증; 자가면역 갑상선염, 만성 갑상선염 (하지모토(Hashimoto) 갑상선염), 아급성 갑상선염, 특발성 갑상선기능저하증, 애디슨병(Addison's disease), 그레이브병(Grave's disease), 자가면역 다분비선 증후군 (또는 다분비선 내분비병증 증후군)을 비롯한 자가면역 내분비 질환, 인슐린-의존성 당뇨병 (IDDM)으로도 지칭되는 제1형 당뇨병 및 쉬한(Sheehan) 증후군; 자가면역 간염, 림프구 사이질 폐렴 (HIV), 폐쇄성 세기관지염 (비-이식) 대 NSIP, 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군, 대혈관 혈관염 (류마티스성 다발성 근육통 및 거대세포 (다카야스(Takayasu) 동맥염 포함), 중혈관 혈관염 (가와사키병(Kawasaki's Disease) 및 결절성 다발동맥염 포함), 강직성 척추염, 버거병(Berger's Disease) (IgA 신장병증), 급성 진행성 사구체신염, 원발성 담관성 간경화증, 비열대성 스프루 (글루텐 장병증), 한랭글로불린혈증, ALS, 심장 동맥 질환을 들 수 있다.

B 세포 신생물로는 림프구 우세 호지킨병 (LPHD)을 비롯한 CD20-양성 호지킨병; 비-호지킨 림프종 (NHL); 여포 중심 세포 (FCC) 림프종; 급성 림프구 백혈병 (ALL); 만성 림프구 백혈병 (CLL); 모발상 세포 백혈병을 들 수 있다. 비-호지킨 림프종으로는 저등급/소포 비-호지킨 림프종 (NHL), 소 림프구 (SL) NHL, 중간 등급/소포 NHL, 중간 등급 확산 NHL, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 소 비-절단된 세포 NHL, 별키 질환 NHL, 혈장세포양 림프구 림프종, 외투층 세포 림프종, AIDS-관련된 림프종 및 발덴스트롬(Waldenstrom) 마크로글로불린혈증을 들 수 있다. 상기 암의 재발의 치료가 또한 고려된다. LPHD는 방사선 또는 화학요법 치료에도 불구하고 빈번히 재발하는 경향이 있으며, CD20-양성 악성 세포를 특징으로 하는 호지킨병의 일종이다. CLL은 백혈병의 4가지 주요한 형태 중 하나이다. 림프구로 비칭되는 성숙 B-세포의 암인 CLL은 혈액, 골수 및 림프 조직의 진행성 축적에 의해 나타난다. 무통성 림프종은 평균 환자 완화 및 재발의 많은 기간 후 6년 내지 10년을 생존하는 저속-성장의 불치병이다.

치료 목적을 위한 "포유동물"은 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 운동경기 또는 애완 동물을 비롯한 포유동물로 분류되는 임의의 동물, 예를 들어 개, 말, 고양이, 소 등을 지칭한다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 본 발명에 따라 치료될 대상체는 포유동물이다.

"장애"는 본 발명의 컨주게이트 분자를 포함하는 조성물을 사용한 치료로부터 이익을 갖는 임의의 상태이다. 이는 포유동물이 당해 장애에 걸리기 쉽게 하는 병리학적 상태를 비롯한 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다.

"제거 반감기"는 문헌 [Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, pp. 21-25 Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980]에 기재된 바와 같이 그의 통상적인 의미로 사용된다. 간략히, 상기 용어는 약물 제거의 시간 과정의 정량적 측정을 포함하는 것으로 의미된다. 대부분의 약물의 제거는, 약물 농도가 통상적으로 제거 과정의 포화에 필요한 것에 접근하지 않기 때문에, 기하급수적이다 (즉, 1차 역학을 따름). 기하급수적 과정의 속도는 시간의 단위당 분율 변화를 표현하는 그의 속도 상수 k 에 의해, 또는 과정의 50% 완료에 필요한 시간인 그의 반감기, $t_{1/2}$ 에 의해 표현될 수 있다. 상기 2가지 상수의 단위는 각각 시간⁻¹ 및 시간이다. 1차 속도 상수 및 반응의 반감기는 단순 관련되며 ($k \times t_{1/2} = 0.693$), 따라서 상호변환될 수 있다. 1차 제거 역학이 약물의 일정 분율이 단위 시간당 소실되는 것을 나타내기 때문에, 약물 농도 대 시간의 로그 플롯팅은 초기 분포 단계 후 (즉, 약물 흡수 및 분포가 완료된 후) 모든 시간에서 선형이다. 약물 제거에 대한 반감기는 이러한 그래프로부터 정확하게 측정될 수 있다. 본 발명의 바람직한 일 실시양태에 따르면, 본 발명의 컨주게이트 SABM이 없는 컨주게이트 분자보다 반감기가 길고 독성이 낮다.

"형질감염"은 임의의 코딩 서열이 사실상 발현되든지 아니든지 숙주 세포에 의한 발현 벡터의 선택을 지칭한다. 예를 들어 CaPO_4 침전법 및 전기천공과 같은 형질감염의 많은 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 성공적인 형질감염은 상기 벡터의 작동의 임의의 지시가 숙주 세포 내에서 일어날 경우 인지된다.

"형질전환"은 DNA가 염색체의 요소로서 또는 염색체 성분이 복제가능하도록 유기체의 DNA 내로 도입하는 것을 의미한다. 사용되는 숙주 세포에 따라, 형질전환은 이러한 세포에 적절한 표준 기술을 이용하여 수행된다. 문헌 [section 1.82 of Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning (2nd ed.), Cold Spring Harbor Laboratory, NY]에 기재된 바와 같은 염화칼슘을 이용한 칼슘 치료는 원핵세포 또는 실질적인 세포벽 장벽을 갖는 다른 세포에 일반적으로 사용된다. 문헌 [Shaw et al., 1983 Gene, 23:315] 및 1989년 6월 29일자로 공개된 WO 89/05859에 기재된 바와 같은 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*)를 사용한 감염은 특정 식물 세포의 형질전환에 사용된다. 이러한 세포벽이 없는 포유동물 세포에 대해, [Sambrook et al.] 상기 문헌의 섹션 16.30 내지 16.37에 기재된 인산칼슘 침전법이 바람직하다. 포유동물 세포 숙주 시스템 형질전환의 일반적인 측면은 1983년 8월 16일자로 허여된 미국 특허 제4,399,216에서 액셀(Axel)에 의해 기재되었다. 효모로의 형질전환은 전형적으로 문헌 [Van Solingen et al., 1977, J. Bact., 130:946] 및 [Hsiao et al., 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 76:3829]의 방법에 따라 수행된다. 그러나, 핵 주입, 전기천공 또는 원형질체 융합에 의해서와 같은 다른 세포 내로의 DNA의 도입 방법이 이용될 수 있다.

본원에 사용된 "폐내 투여"라는 용어는 흡입에 의한 폐를 통한 본 발명의 제제의 투여를 지칭한다. 본원에 사용된 "흡입"이라는 용어는 폐포로의 공기의 취입을 지칭한다. 특정 예에서, 취입은 본 발명의 제제를 흡입하면서 자가-투여함으로써, 또는 호흡기를 통한, 예를 들어 환자에의 호흡기에 대한 투여에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의 제제에 관해 사용된 "흡입"이라는 용어는 "폐내 투여"와 동의어이다.

본원에 사용된 "비경구"라는 용어는 장 이외에 의한 본 발명의 화합물의 체내로의 도입, 특히 정맥내 (i.v.), 동맥내 (i.a.), 복막내 (i.p.), 근육내 (i.m.), 뇌실내 및 피하 (s.c.) 경로를 지칭한다.

본원에 사용된 "에어로졸"이라는 용어는 공기 중 현탁액을 지칭한다. 특히, 에어로졸은 본 발명의 제제 및 그의 공기 중 현탁액의 입자화를 지칭한다. 본 발명에 따르면, 에어로졸 제제는 에어로졸화, 즉 입자화에 적합한 본 발명의 화합물을 포함하는 제제이며, 흡입 또는 폐내 투여용의 공기 중 현탁액이다.

II. 본 발명의 수행 방법

A. SABM

본 발명의 내용 내에서 SABM은 알부민에 결합한다. 혈청 알부민에 결합하는 바람직한 SABM은 선형 및 시클릭 펩티드, 바람직하게는 하기 식을 포함하는 시클릭 펩티드 화합물, 또는 하기 식의 펩티드를 갖는 특정 포유동물 종의 혈청 알부민에 결합하기 위해 경쟁하는 펩티드이다.

Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa
 Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys [서열 1]
 Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe [서열 2]
 Cys-Tyr-Xaa₁-Pro-Gly-Xaa-Cys [서열 3]

및 Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp [서열 4]

바람직한 것은 N-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_x 및 C-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_z를 포함하는 상기 일반식의 펩티드 화합물이며, 여기서 Xaa는 아미노산이고, x 및 z는 0 이상의 정수, 일반적으로 10 미만, 바람직하게는 10 미만, 보다 바람직하게는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5, 보다 바람직하게는 4 또는 5이고, Xaa₁은 Ile, Phe, Tyr 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된다.

혈청 알부민에 결합하는 추가의 바람직한 SABM은 하기 일반식의 내용에서 본원에서 기재된 바와 같이 확인되며:

Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys (서열 5) 및 Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp [서열 6], 여기서, N-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_x가 존재할 수 있고, C-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_z가 존재할 수 있으며, 여기서 Xaa는 아미노산이고, x 및 z는 0 이상의 정수, 일반적으로 10 미만, 바람직하게는 10 미만, 보다 바람직하게는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5, 보다 바람직하게는 4 또는 5이다.

본 발명의 측면에 따르면, 하기 실시예 및 그에 포함된 포유동물 혈청 알부민에 결합하는 펩티드 리간드의 선택에 특히 예시적인 펩티드 및 적절한 아미노산을 나타내는 표가 참고된다. 바람직한 측면에서, 혈청 알부민의 몇몇 종에 걸쳐 결합하는 SABM의 선택에 대해 표 7이 참고된다.

본 발명의 상기 측면에 따른 바람직한 화합물은

DLCLRDWGCLW	(서열 7)
DICLPRWGCLW	(서열 8)
MEDICLPRWGCLWGD	(서열 9)
QRLMEDICLPRWGCLWEDDE	(서열 10)
QGLIGDICLPRWGCLWGRSV	(서열 11)
QGLIGDICLPRWGCLWGRSVK	(서열 12)
EDICLPRWGCLWEDD	(서열 13)
RLMEDICLPRWGCLWEDD	(서열 14)
MEDICLPRWGCLWEDD	(서열 15)
MEDICLPRWGCLWED	(서열 16)
RLMEDICLARWGCLWEDD	(서열 17)
EVRSFCTRWPFAEKSCKPLRG	(서열 18)
RAPEFVCYWETICFERSEQ	(서열 19)
EMCYFPGICWM	(서열 20)

을 들 수 있다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 SABM은 인간 혈청 알부민에 결합하며, 하기에 나타낸 일반식을 갖는 SABM과 시험관 내 분석에서 인간 혈청 알부민의 결합에 대해 경쟁하는 그의 능력에 의해 확인될 수 있고, 여기서 N-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_x가 존재할 수 있으며, C-말단에 추가의 아미노산 (Xaa)_z가 존재할 수 있다.

DXCLPXWGCLW (서열 4)
 FCXDWPXXXSC (서열 1)
 VCYXXXICF (서열 2)
 CYX₁PGXCX (서열 3)

(여기서, Xaa는 아미노산이고, x 및 z는 바람직하게는 4 또는 5이고, Xaa₁은 Ile, Phe, Tyr 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된다).

특정 실시양태에서, 본 발명의 SABM은 상기 본원에 기재된 서열 7 내지 20으로 나타낸 임의의 SABM과 경쟁할 것이며, 바람직하게는 인간 혈청 알부민에의 결합에 대해 서열 10과 경쟁할 것이다.

상기로부터 이해될 것과 같이, "경쟁하다" 및 "경쟁하는 능력"이라는 용어는 관련된 용어이다. 즉, 본 발명의 SABM을 기재하는데 사용될 경우, 상기 용어는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 표준 경쟁 분석에서 1 μ M로 존재할 경우, 바람직하게는 1 μ M, 보다 바람직하게는 100 nM로 존재할 경우, 바람직하게는 1 nM 이하로 존재할 경우, 서열 10으로 나타내어지는 펩티드의 결합의 50% 억제를 생성하는 SABM을 지칭한다. 그러나, 혈청 알부민에 대한 친화도가 약 1 nM, 바람직하게는 약 1 pM 내지 1 nM인 SABM은 또한 본 발명의 내용 내의 SABM과 동일하다.

펩티드 또는 다른 화합물이 본원에 설명된 바와 같은 혈청 알부민에 결합하기 위해 SABM과 경쟁하는 "능력"을 갖는지 여부를 측정하는 시험관내 분석 시스템에 대해, 당업자는 임의의 다수의 표준 경쟁 분석을 이용할 수 있다. 경쟁적 결합 분석은 제한된 양의 리간드와 결합하기 위해 시험 샘플 분석물과 경쟁하는 표지된 표준물의 능력에 의존한다. 시험 샘플 내의 분석물의 양은 리간드에 결합되는 표준물의 양과 반비례한다.

따라서, 당업자는, 약간을 언급하자면 방사성면역분석법 (RIA), 효소 면역분석법 (EIA), 바람직하게는 효소 결합 면역흡착 분석법 (ELISA), "샌드위치" 면역분석법, 면역방사성분석 분석법, 형광 면역분석법 및 면역전기영동 분석법과 같은 기술을 이용한 경쟁적 분석 시스템을 포함하나 이에 제한되지 않는 절차를 이용하여, 펩티드 또는 다른 화합물이 알부민에 대한 결합을 위해 SABM과 경쟁하는 능력을 갖는지 여부를 측정할 수 있다.

상기 목적을 위해, 선택된 SABM은 검출가능한 잔기로 표지되며 (검출가능하게 표지된 SABM은 이하 "추적자"로 지칭됨), 알부민의 결합을 위한 후보 화합물과의 경쟁 분석에 사용된다. 바람직하게는 하기 범주로 구분될 수 있는 다수의 검출가능한 표지가 이용가능하다.

(a) 방사성동위원소, 예를 들어 ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H 및 ^{131}I . SABM은 예를 들어 문헌 [Coligen et al., 1991, eds., Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2, Wiley-Interscience, New York, N. Y.]에 기재된 기술을 이용하여 방사성동위원소로 표지될 수 있다. 방사능은 섬광 계수를 이용하여 측정될 수 있다.

(b) 형광 표지, 예를 들어 희토류 킬레이트 (유로퓸 킬레이트) 또는 형광물질 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 단실, 리사민, 피토티트린 및 텍사스 레드(Texas Red)가 이용가능하다. 형광 표지는 예를 들어 [Current Protocols in Immunology] 상기 문헌에 개시된 기술을 이용하여 펩티드 화합물에 컨쥬게이션될 수 있다. 형광은 형광계를 이용하여 정량화될 수 있다.

(c) 다양한 효소-기질 표지가 이용가능하며, 미국 특허 제4,275,149호는 이들의 일부의 검토를 제공한다. 효소는 바람직하게는 다양한 기술을 이용하여 측정될 수 있는 발색성 기질의 화학적 변화를 촉매한다. 예를 들어, 효소는 분광광도계적으로 측정될 수 있는 기질에서의 색상 변화를 촉매할 수 있다. 별법으로, 효소는 기질의 형광 또는 화학발광을 변화시킬 수 있다. 형광의 변화를 정량화하는 기술은 상기 기재되어 있다. 화학발광 기질은 화학 반응에 의해 전기적으로 여기되며, 그 후 (예를 들어 화학발광기를 이용하여) 측정될 수 있는 광을 방출하거나 형광 수용체로 에너지를 제공한다. 효소 표지의 예로는 루시페라제 (예를 들어 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제; 미국 특허 제4,737,456호), 루시페린, 2,3-디히드로프탈라진디온, 테탈레이트 데히드로게나제, 우레아제, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)와 같은 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 당류 옥시다제 (예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제), 헤테로시클릭 옥시다제 (예를 들어 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등을 들 수 있다.

효소-기질 조합물의 예로는 예를 들어,

(i) 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)와, 기질로서 수소 퍼옥시다제 (여기서, 수소 퍼옥시다제는 염료 전구체 (예를 들어 ABTS, 오르토펜렌 디아민 (OPD) 또는 3,3',5,5'-테트라메틸 벤지딘 히드로클로라이드 (TMB))를 산화시킴);

(ii) 알칼리성 포스파타제 (AP)와 발색성 기질로서 파라-니트로페닐 포스페이트; 및

(iii) β -D-갈락토시다제 (β -D-Gal)와 발색성 기질 (예를 들어 p-니트로페닐- β -D-갈락토시다제) 또는 형광성 기질 4-메틸움벨리페릴- β -D-갈락토시다제를 들 수 있다.

특정 분석법에 따르면, 추적자를 다양한 농도의 비표지된 후보 화합물의 존재하에서 고정된 표적과 함께 인큐베이션한다. 증가하는 농도의 성공적인 후보 화합물은 고정된 표적에의 추적자의 결합에 효과적으로 경쟁한다. 50%의 최대-결합된 추적자가 대체되는 비표지된 후보 화합물의 농도는 " IC_{50} "으로 지칭되며, 후보 화합물의 IgG 결합 친화도를 반영한다. 따라서, IC_{50} 이 1 mM인 후보 화합물은 IC_{50} 이 1 μ M인 후보 화합물보다 실질적으로 더 약한 표적과의 상호작용을 나타낸다.

일부 파지 제시 ELISA 분석법에서, 돌연변이된 ("mut") 서열의 결합 친화도는 문헌 [Cunningham et al., 1994, EMBO J. 13:2508]에 기재된 방법을 이용하여 대조군 ("con") 펩티드와 직접적으로 비교되며, 파라미터 EC_{50} 으로 특성화된다.

$EC_{50}(\text{con})/EC_{50}(\text{mut})$ 이 대략 $K_d(\text{con})/K_d(\text{mut})$ 인 조건하에서 분석이 수행되었다.

따라서, 본 발명은 기재된 바와 같은 시험관내 분석법에서 인간 혈청 알부민 결합과 같은 알부민에 대해 "경쟁하는 능력을 갖는" 화합물을 제공한다. 바람직하게는, 화합물은 인간 혈청 알부민과 같은 표적에 대한 IC_{50} 이 1 μ M 미만이다. 상기 화합물 중에서 바람직한 것은, IC_{50} 이 약 100 nM 미만, 바람직하게는 약 10 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만인 화합물이다. 본 발명의 상기 측면에 따른 추가의 바람직한 실시양태에서, 화합물은 인간 혈청 알부민과 같은 표적 분자에 대한 IC_{50} 이 약 100 pM 미만, 보다 바람직하게는 약 10 pM 미만이다.

본원에 기재된 SABM과 경쟁하는 후보 화합물의 능력의 결정을 위한 바람직한 시험관내 분석법은 하기와 같으며, 실시예에 보다 충분히 기재되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 후보 화합물은 펩티드이다. 인간 혈청 알부민에 결합하기 위해 표지된 SABM 추적자와 경쟁하는 후보 화합물의 능력은 ELISA를 이용하여 모니터링된다. 완충액 중 후보 화합물의 희석액을 추적자와 함께 인간 혈청 알부민으로 코팅된 미세역가판에 1시간 동안 첨가한다 (실시에 섹션에 기재된 바와 같음). 미세역가판을 세척 완충액으로 세척하고, 인간 혈청 알부민에 결합된 추적자의 양을 측정한다.

B. SABM:TA:세포독성제 조합물

SABM은 TA:세포독성제에 연결되어 하나 이상의 각각의 성분 (즉, 3개 이상의 상이한 성분)을 포함하는 컨쥬게이트를 형성한다. 각각의 성분은 가요성 링커 도메인을 통해 서로 임의로 결합될 수 있다. 연결의 종류 및 그의 생성 방법에 따라, SABM 도메인은 TA의 N- 또는 C-말단을 통해 N- 또는 C-말단에 결합될 수 있다. 예를 들어, 재조합 기술을 통해 본 발명의 컨쥬게이트 분자를 제조할 경우, SABM을 코딩하는 핵산은 TA 서열을 코딩하는 핵산에 임의로 링커 도메인을 통해 작동적으로 연결될 것이다. 전형적으로, 구조물은 SABM의 C-말단이 TA의 N-말단에 결합되는 융합 단백질을 코딩한다. 그러나, 특히 합성 기술이 이용될 경우, 예를 들어 SABM의 N-말단이 TA의 N- 또는 C-말단에 결합되는 융합이 또한 가능하다.

일부 예에서, SABM 도메인은 그의 N- 또는 C-말단에서 TA에 결합되기 보다는 TA 분자 내에 삽입될 수 있다. 상기 형태는, SABM 도메인 및 TA의 융합이 보존되는 한, 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, SABM은 그의 표적에 결합하는 이뮤노글로불린의 능력을 방해하지 않고 이뮤노글로불린의 비-결합 경쇄 CDR 내로 삽입될 수 있다. SABM 도메인 삽입물을 추적할 수 있는 TA 분자의 영역은 경험적으로 (즉, 삽입 부위를 무작위로 선택함으로써, 및 생성된 컨쥬게이트를 TA의 기능에 대해 분석함으로써), 또는 낮은 서열 상동성의 영역을 위치시키는 관련된 TA 분자의 족 중에서의 비교에 의해 (예를 들어, 단백질인 TA에 대해) 확인될 수 있다. 낮은 서열 상동성 영역은 잘 보존된 영역보다 SABM 도메인의 삽입물에 보다 내성일 수 있다. 3차원 구조가 (예를 들어 X-선 결정학적 또는 NMR 연구로부터) 공지된 TA에 대해, 3차원 구조는 SABM 삽입 부위에 대한 지침을 제공할 수 있다. 예를 들어, 이동도가 높은 루프 또는 영역 (즉, 높은 온도 또는 "B" 인자)은 고도로 정돈된 구조의 영역, 또는 리간드 결합 또는 촉매작용과 관련된 영역보다 SABM 도메인 삽입물을 더 잘 추적한다.

C. 링커 도메인

SABM 도메인은 임의로 링커를 통해 TA에 작동적으로 연결된다. 본 발명의 컨쥬게이트 분자의 링커 성분은 컨쥬게이트 분자의 기능에 반드시 참여하지는 않지만, 기여할 수 있다. 따라서, 링커 도메인은 TA 및 SABM 도메인 사이의 공간적 브릿지를 제공하는 분자의 임의의 군으로서 정의된다. 링커 도메인은 다양한 길이 및 구성일 수 있으나, 공간적 브릿지를 생성하는데 중요한 것은 그의 구조가 아니라 링커 도메인의 길이이다.

링커 도메인은 바람직하게는 컨주게이트 분자의 SABM이, 표적 분자에 대한 입체 및/또는 형태적 제한이 실질적으로 없이 결합하는 것을 허용한다. 따라서, 링커 도메인의 길이는 컨주게이트 분자의 2가지 "기능적" 도메인, 즉 SABM 및 TA의 특성에 의존한다.

당업자는 다양한 조합의 원자가 공지된 다양한 결합 사이의 거리에 기초하여 다양한 길이 분자를 제공함을 인지할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Morrison and Boyd, 1997, Organic Chemistry, 3rd Ed., Allyn and Bacon, Inc., Boston, MA.]를 참조한다. 링커 도메인은 다양한 길이의 폴리펩티드일 수 있다. 폴리펩티드의 아미노산 조성은 링커의 특징 및 길이를 결정한다. 바람직한 실시양태에서, 링커 분자는 가요성 친수성 폴리펩티드쇄를 포함한다. 예시적인 링커 도메인은 하기 실시예 섹션에 기재된 것과 같은 하나 이상의 Gly 및/또는 Ser 잔기를 포함한다.

D. 재조합 합성

본 발명은 단리된 핵산, 바람직하게는 SABM을 코딩하는 DAN를 포함하는 물질, 또는 본원에 기재된 바와 같은 SABM 및 폴리펩티드 TA를 포함하는 컨주게이트 분자의 조성물을 포함한다. 본 발명의 펩티드를 코딩하는 DNA는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법으로는 트리에스테르, 포스파이트, 포스포라미데이트 및 H-포스포네이트 화학 합성법과 같은, 문헌 [Engels et al. 1989, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl. 28:716-734] (그 전체 개시사항은 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 임의의 방법에 의한 화학적 합성을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일 실시양태에서, 발현 숙주 세포에 의해 선호되는 코돈은 DAN를 코딩하는 목적으로 사용된다. 별법으로, 펩티드를 코딩하는 DNA는 부위 특이적 돌연변이유발법 (문헌 [Kunkel et al., 1991, Methods Enzymol., 204:125-139]; [Carter et al. 1986, Nucl. Acids Res. 13:4331]; [Zoller et al. 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487]), 카세트 돌연변이유발법 (문헌 [Wells et al. 1985, Gene 34:315]), 제한 선택 돌연변이유발법 (문헌 [Carter, 1991, In: Directed Mutagenesis: A Practical Approach, MJ. McPherson, ed., IRL Press, Oxford]) 등과 같은 재조합 DNA 기술을 이용함으로써, 하나 이상의 변이체를 코딩하도록 변경될 수 있다.

상기 기재된 바람직한 측면에 따르면, 핵산은 표적 분자에 결합할 수 있는 SABM을 코딩한다. 표적 분자로써 예를 들어, 혈청 알부민, 이뮤노글로불린, 아포지단백질 또는 트랜스페린과 같은 혈장 단백질, 또는, 물론 세포 표면 단백질에의 SABM의 결합이 세포의 정상적인 기능을 실질적으로 방해하지 않는다면 적혈구 또는 림프구의 표면 상에서 발견되는 단백질을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 혈청 인자와 같은 세포의 분자를 들 수 있다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 것은 목적하는 친화도, 예를 들어 높은 친화도로, 또는 SABM에 융합된 생활성 분자의 유용한 조직 흡수 및 확산을 용이하게 하는 친화도로 혈청 알부민에 결합하는 SABM이다.

본 발명의 또다른 바람직한 측면에 따르면, 핵산은 SABM 서열 및 TA를 포함하는 컨주게이트 분자를 코딩한다. 본 발명의 상기 측면에서, TA는 치료제 또는 진단제, 예를 들어 효소, 호르몬, 사이토킨, 항체 또는 항체 단편과 같은 유용한 임의의 폴리펩티드 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 측면에 따른 핵산 분자는 컨주게이트 분자를 코딩하며, SABM 서열을 코딩하는 핵산은 (DNA 서열이 인접하고 리딩 프레임에 있다는 의미에서) 생물학적 활성제를 코딩하는 핵산에 작동적으로 연결된다. 임의로, 상기 DNA 서열은 링커 도메인 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열을 통해 연결될 수 있다.

상기 측면에 따르면, 본 발명은, 본 발명의 펩티드를 코딩하는 DNA 분자에 작동적으로 연결된 발현 제어 서열, DNA 분자를 포함하는 플라스미드와 같은 발현 벡터를 추가로 포함하며, 제어 서열은 벡터로 형질전환된 숙주 세포에 의해 인지된다. 일반적으로, 플라스미드 벡터는 복제부 및 숙주 세포와 적합한 종으로부터 유래된 제어 서열을 함유한다. 벡터는 통상적으로 복제 부위, 뿐만 아니라 형질전환된 세포에서 표현형 선택을 제공할 수 있는 단백질을 코딩하는 서열을 갖는다. 원핵 숙주에서의 발현을 위해, 적합한 벡터로는 pBR322 (ATCC 번호 37,017), pHGH107 (ATCC 번호 40,011), pBO475, pS0132, pRIT5, pRIT20 또는 pRIT30 계열의 임의의 벡터 (문헌 [Nilsson and Abrahmsen 1990, Meth. Enzymol 185:144-161]), pRIT2T, pKK233-2, pDR540 및 pPL-람다를 들 수 있다. 본 발명의 발현 벡터를 함유하는 원핵 숙주 세포로는 이. 콜라이(E. coli) K12 균주 294 (ATCC 번호 31,446), 이. 콜라이 균주 JM101 (문헌 [Messing et al. 1981, Nucl. Acid Res. 9:309]), 이. 콜라이 균주 B, 이. 콜라이 균주 _1776 (ATCC 번호 31537), 이. 콜라이 c60Q, 이. 콜라이 W3110 (F⁻, 감마⁻, 원영양세균, ATCC 번호 27,325), 이. 콜라이 균주 27C7 (W3110, *tonA*, *phoA* E15, (*argF-lac*)169, *ptr3*, *degP41*, *ompT*, *kan^r*) (미국 특허 제5,288,931호, ATCC 번호 55,244), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 세라티아 마르세산스(*Serratia marcesans*) 및 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종을 들 수 있다.

원핵생물 이외에, 효모와 같은 진핵 유기체, 또는 다세포 유기체로부터 유래된 세포는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 통상적인 빵 효모 또는 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 효모 숙주 세포의 발현용으로, 적합한 벡터로는 2- μ m 플라스미드, 통합 벡터 및 효모 인공 염색체 (YAC) 벡터를 기초로 한 에피솜-복제 벡터를 들 수 있다. Sf9 세포와 같은 곤충 숙주 세포의 발현용으로, 적합한 벡터로는 바쿨로바이러스 벡터를 들 수 있다. 식물 숙주 세포, 특히 담배와 같은 쌍자엽 식물 숙주의 발현용으로, 적합한 발현 벡터로는 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*)의 Ti 플라스미드로부터 유래된 벡터를 들 수 있다.

유용한 포유동물 숙주 세포의 예로는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 주 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 주 (현탁액 배양물 중에서 성장용으로 서브클로닝된 293 또는 293 세포, 문헌 [Graham et al. 1977, J. Gen Virol 36:59]); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 차이니스 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO, 문헌 [Urlaub and Chasin 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216]); 마우스 세르톨리 세포 (TM4, 문헌 [Mather 1980, Biol. Reprod. 23:243-251]); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개과동물 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (문헌 [Mather et al. 1982, Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68]); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암 세포주 (Hep G2)를 들 수 있다. 포유동물 숙주 세포의 발현용으로, 유용한 벡터로는 SV40로부터 유래된 벡터, pRK 벡터와 같은 시토폴로바이러스로부터 유래된 벡터, 예를 들어 pRK5 및 pRK7 (문헌 [Suva et al. 1987, Science 237:893-896]; EP 307,247 (3/15/89), EP 278,776 (8/17/88)); 우두 바이러스 또는 다른 마마 바이러스로부터 유래된 벡터, 및 레트로바이러스 벡터, 예를 들어 몰로니(Moloney) 뮤린 백혈병 바이러스 (MoMLV)로부터 유래된 벡터를 들 수 있다.

임의로, 관심의 펩티드를 코딩하는 DNA는 숙주 세포에 의한 배양 배지 내로의 발현 생성물의 분비를 초래하는 분비성 선도자 서열에 작동적으로 연결된다. 분비성 선도자 서열의 예로는 STII, 에코틴, lamB, 헤르페스 GD, lpp, 알칼리성 포스타타제, 인버타제 및 알파 인자를 들 수 있다. 또한, 단백질 A의 36 아미노산 선도자 서열이 본원에 사용하기에 적합하다 (문헌 [Abrahmsen et al. 1985, EMBO J. 4:3901]).

숙주 세포를 상기 기재된 본 발명의 발현 또는 클로닝 벡터로 형질감염시키고, 바람직하게는 형질전환시키며, 적절하게는 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선별하거나, 목적하는 서열을 코딩하는 유전자를 증폭하기 위해 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양한다.

본 펩티드를 생성하는데 사용되는 원핵 숙주 세포는 [Sambrook et al.] 상기 문헌에 일반적으로 기재된 바와 같이 배양될 수 있다.

본 발명의 펩티드를 생성하는데 사용되는 포유동물 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 햄(Ham) F10 (시그마 (Sigma)), 최소 필수 배지 ((MEM), 시그마), RPMI-1640 (시그마) 및 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) ((DMEM), 시그마)와 같은 시판되는 배지가 숙주 세포를 배양하는데 적합하다. 또한, 당업계에서 기재된 임의의 배지 (예를 들어, 문헌 [Ham and Wallace, 1979, Meth. Em. 58:44]; [Barnes and Sato 1980, Anal. Biochem. 102:255], 미국 특허 제4,767,704호; 제4,657,866호; 제4,927,762호; 또는 제4,560,655호; WO 90/03430; WO 87/00195; 미국 특허 Re. 30,985; 또는 미국 특허 제5,122,469호 (각각의 개시사항은 본원에 참고로 도입됨))이 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용될 수 있다. 임의의 상기 배지는 필요할 경우 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예를 들어, 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예를 들어, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충액 (예를 들어 HEPES), 뉴클레오시드 (예를 들어 아데노신 및 티미딘), 항체 (예를 들어 겐타마이신(Gentamycin)(상표명) 약물), 추적 요소 (마이크로물 범위의 최종 농도로 통상적으로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 동등한 에너지원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충물은 또한 당업자에게 공지된 적절한 농도에서 인큐베이션될 수 있다. 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포에 대해 이미 이용된 것들이며, 당업자에게 명백할 것이다.

본 개시사항에서 언급된 숙주 세포는 시험관내 배양물 중 세포 뿐만 아니라 숙주 동물 내에 있는 세포를 포함한다.

E. 화학적 합성

본 발명의 SABM의 또다른 생성 방법은 화학적 합성을 포함한다. 이는 당업계에 널리 공지된 방법론을 이용함으로써 달성될 수 있다 (문헌 [Kelley and Winkler, 1990, In: Genetic Engineering Principles and Methods, Setlow, J.K, ed.,

Plenum Press, N.Y., Vol. 12, pp 1-19]; [Stewart, et al., 1984, J.M. Young, J.D., Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, IL] 참조. 또한, 미국 특허 제4,105,603호; 제3,972,859호; 제3,842,067호; 및 제3,862,925호 참조).

본 발명의 SABM은 고상 펩티드 합성을 이용하여 편리하게 제조될 수 있다 (문헌 [Merrifield, 1964, J. Am. Chem. Soc. 85:2149]; [Houghten, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:5132]). 고상 펩티드 합성은 또한, TA가 폴리펩티드이거나 폴리펩티드를 포함할 경우 본 발명의 컨주게이트 분자 조성물을 제조하는데 이용될 수 있다.

고상 합성은 보호된 아미노산을 불활성 고체 지지체에 커플링시킴으로써 신생 펩티드의 카르복시 말단에서 시작된다. 불활성 고체 지지체는 초기 아미노산의 C-말단에 대해 앵커로서 기능할 수 있는 임의의 거대분자일 수 있다. 전형적으로, 거대분자 지지체는 [Stewart and Young] 상기 문헌의 제2면 및 제4면의 도 1-1 및 1-2에 나타난 바와 같은 가교된 중합체 수지 (예를 들어, 폴리아미드 또는 폴리스티렌 수지)이다. 일 실시양태에서, C-말단 아미노산은 폴리스티렌 수지에 커플링되어 벤질 에스테르를 형성한다. 거대분자 지지체는 펩티드 앵커 연결이 펩티드 합성에서 차단된 아미노산의 알파-아미노기를 탈보호하는데 사용되는 조건하에서 안정하도록 선택된다. 염기-불안정성 알파-보호기가 사용될 경우, 펩티드와 고체 지지체 사이에 산-불안정성 연결을 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 산-불안정성 에테르 수지는 [Stewart and Young] 상기 문헌의 제16면에 기재된 바와 같은 염기-불안정성 Fmoc-아미노산 펩티드 합성에 효과적이다. 별법으로, 가산분해반응에 상이하게 불안정한 펩티드 앵커 연결 및 α -보호기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 페닐아세트아미도메틸 (Pam)과 같은 아미노메틸 수지는 [Stewart and Young] 상기 문헌의 제11면 내지 제12면에 기재된 Boc-아미노산 펩티드와 함께 잘 작용한다.

초기 아미노산을 불활성 고체 지지체에 커플링시킨 후, 초기 아미노산의 알파-아미노 보호기를 예를 들어 메틸렌 클로라이드 중 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 제거하고, 예를 들어 트리에틸아민 (TEA)에서 중화시킨다. 초기 아미노산의 알파-아미노기의 탈보호 후, 합성에서 다음 알파-아미노산 및 측쇄 보호된 아미노산을 첨가한다. 그 후, 잔류하는 알파-아미노산, 및 필요할 경우 측쇄 보호된 아미노산을, 축합에 의해 목적하는 순서로 연속적으로 커플링시켜 고체 지지체에 연결된 중간체 화합물을 수득한다. 별법으로, 일부 아미노산을 서로 커플링시켜 목적하는 펩티드의 단편을 형성한 후, 펩티드 단편을 성장하는 고체상 펩티드 쇄에 첨가할 수 있다.

2개의 아미노산, 또는 아미노산과 펩티드, 또는 펩티드와 펩티드 사이의 축합 반응은 액상 방법, 혼합된 산 무수물 방법, DCC (N,N'-디시클로헥실카르보디이미드) 또는 DIC (N,N'-디이소프로필카르보디이미드) 방법, 활성 에스테르 방법, p-니트로페닐 에스테르 방법, BOP (벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스 [디메틸아미노] 포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 방법, N-히드록시숙신산 이미도 에스테르 방법 등 및 우드워드(Woodward) 시약 K 방법과 같은 통상적인 축합 방법에 따라 수행될 수 있다.

적합한 보호기를 갖는 아미노산의 임의의 반응성 측쇄기를 보호하는 것이 펩티드의 화학적 합성에서 통상적이다. 궁극적으로, 상기 보호기는 목적하는 폴리펩티드 쇄가 연속적으로 집합된 후에는 제거된다. 또한, 아미노산 또는 펩티드의 C-말단 카르복시기가 성장하는 고체상 폴리펩티드 쇄의 유리 N-말단 아미노기와 반응한 후, 다음 아미노산 또는 펩티드 단편의 고체상 폴리펩티드 쇄에의 첨가를 허용하는 알파-아미노기를 선택적으로 제거하면서, 아미노산 또는 펩티드 단편 상의 알파-아미노기를 보호하는 것이 통상적이다. 따라서, 개별 잔기가 여전히 측쇄 보호기를 갖는 펩티드 쇄의 목적하는 서열에 위치한 각각의 아미노산 잔기를 함유하는 중간체 화합물이 생성되는 것이 폴리펩티드 합성에서 통상적이다. 상기 보호기는 실질적으로 동시에 제거되어 고체상으로부터의 제거 후 목적하는 폴리펩티드 생성물을 생성할 수 있다.

알파- 및 입실론-아미노 측쇄는 벤질옥시카르보닐 (약어로 Z), 이소니코티닐옥시카르보닐 (iNOC), o-클로로벤질옥시카르보닐 [Z(2Cl)], p-니트로벤질옥시카르보닐 [Z(NO₂)], p-메톡시벤질옥시카르보닐 [Z(OMe)], t-부톡시카르보닐 (Boc), t-아밀옥시카르보닐 (Aoc), 이소보르닐옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 2-(4-비페닐)-2-프로필옥시카르보닐 (Bpoc), 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc), 메틸술폰닐메톡시카르보닐 (Msc), 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 포르밀, 2-니트로페닐술폰 (NPS), 디페닐포스포노티오일 (Ppt) 및 디메틸포스포노티오일 (Mpt) 기 등으로 보호될 수 있다.

카르복시 관능기에 대한 보호기는 벤질 에스테르 (OBzl), 시클로헥실 에스테르 (Chx), 4-니트로벤질 에스테르 (ONb), t-부틸 에스테르 (Obut), 4-피리딜메틸 에스테르 (OPic) 등으로 예시된다. 아미노기 및 카르복실기 이외의 관능기를 갖는 아르기닌, 시스테인 및 세린과 같은 특정 아미노산은 적합한 보호기에 의해 보호되는 것이 종종 바람직하다. 예를 들어, 아르기닌의 구아니디노기는 니트로, p-톨루엔술폰, 벤질옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, p-메톡시벤질술폰, 4-메톡시-2,6-디메틸벤젠술폰 (Nds), 1,3,5-트리메틸페닐술폰 (Mts) 등으로 보호될 수 있다. 시스테인의 티올기는 p-메톡시벤질, 트리틸 등으로 보호될 수 있다.

상기 기재된 많은 차단된 아미노산은 노바바이오켄(Novabiochem) (캘리포니아주 산 디에고), 바켄 씨에이(Bachem CA) (캘리포니아주 토렌스) 또는 페닌슐라 랩스(Peninsula Labs) (캘리포니아주 벨몬트)와 같은 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있다.

[Stewart and Young] 상기 문헌은 펩티드를 제조하는 절차에 관한 상세한 정보를 제공한다. 알파-아미노기의 보호는 제 14면 내지 18면에 기재되어 있으며, 측쇄 차단은 제18면 내지 제28면에 기재되어 있다. 아민, 히드록실 및 술폰히드릴 기능기에 대한 보호기의 표는 제149면 내지 제151면에 제공되어 있다.

목적하는 아미노산 서열이 완료된 후, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하고, 회수하고, 정제한다. 펩티드를 펩티드-고체상 연결을 파괴할 수 있는 시약에 의해 고체 지지체로부터 제거하고, 임의로 펩티드 상의 차단된 측쇄 관능기를 탈보호한다. 일 실시양태에서, 펩티드를 액체 플루오르화수소산 (HF)을 사용한 산분해반응에 의해 고체상으로부터 절단하고, 또한 임의의 잔류하는 측쇄 보호기를 제거한다. 바람직하게는, 펩티드 내의 잔기의 알킬화 (예를 들어, 메티오닌, 시스테인 및 티로신 잔기의 알킬화)를 회피하기 위해, 산분해반응 반응 혼합물은 티올-크레솔 및 크레솔 스카빈저를 함유한다. HF 절단 후, 수지를 에테르로 세척하고, 유리 펩티드를 아세트산 용액의 연속 세척으로 고체상으로부터 추출한다. 합한 세척물을 동결건조하고, 펩티드를 정제한다.

F. 컨쥬게이트 분자의 화학적 컨쥬게이션

특정 실시양태에서, 컨쥬게이트 분자는 진단 또는 치료 유용성을 갖는 유기 화합물인 TA, 또는 별법으로 단일 핵산에서 코딩될 수 없는 형태의 SABM 및 폴리펩티드 TA의 융합물을 포함할 수 있다. 후자의 실시양태의 예는 SABM의 아미노 말단과 TA의 아미노 말단 사이의 융합물, 또는 SABM의 카르복시-말단과 TA의 카르복시-말단 사이의 융합물이다.

화학적 컨쥬게이션은 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜티올) 프로피오네이트 (SPDP), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예를 들어 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예를 들어 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예를 들어 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예를 들어 비스 (p-아지도벤조일) 핵산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예를 들어 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소사이네이트 (예를 들어, 톨루엔, 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오르 화합물 (예를 들어 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)과 같은 다양한 이관능성 단백질 커플링제를 이용하여, 컨쥬게이트 분자의 상기 실시양태를 제조하는데 사용될 수 있다. 세포독성제를 항체와 같은 폴리펩티드에 컨쥬게이션하는데 유용한 방법은 공지되어 있다.

G. 디설피드-연결된 펩티드

상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 일부 실시양태는 고리화된 SABM을 포함한다. SABM은 시스테인 잔기 사이의 디설피드 결합의 형성에 의해 고리화될 수 있다. 이러한 펩티드는 상기 기재된 바와 같은 화학적 합성에 의해 제조된 후, 디설피드 연결의 형성에 사용되는 임의의 편리한 방법에 의해 고리화될 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 환원된 형태로 술폰히드릴로 고체상 합성으로부터 제거되고, 희석 용액에 용해된 후 (여기서 분자내 시스테인 농도는 25 mM 내지 1 μ M, 바람직하게는 500 μ M 내지 1 μ M, 보다 바람직하게는 25 μ M 내지 1 μ M의 펩티드 농도와 같이, 분자내 디설피드 결합 형성을 최적화하기 위해 분자내 시스테인 농도를 초과함), 분자내 디설피드 결합, 예를 들어 금속 양이온, 칼륨 페리시아나이드, 나트륨 테트라티오네이트 등과 같은 촉매가 있거나 없는 분자 산소를 생성하는데 충분한 중간정도 산화제에 유리 술폰히드릴기를 노출시킴으로써 산화된다. 별법으로, 펩티드는 문헌 [Pelton et al., 1986, J. Med. Chem. 29:2370-2375]에 기재된 바와 같이 고리화될 수 있다.

고리화는 예를 들어 디설피드 결합을 형성할 수 있는 제1 및 제2 잔기, 예를 들어 Cys, Pen, Mpr 및 Mpp 및 그의 2-아미노기-함유 등가물 사이의 디설피드 결합 또는 락탐 결합의 형성에 의해 달성될 수 있다. 락탐 브릿지를 형성할 수 있는 잔기로는 예를 들어 Asp, Glu, Lys, Orn, $\alpha\beta$ -디아미노부티르산, 디아미노아세트산, 아미노벤조산 및 머캅토벤조산을 들 수 있다. 본원의 화합물은 예를 들어 비-인접 잔기의 측쇄기를 이용하여 Cys 또는 다른 아미노산의 N-말단 아미노기에 공유 부착을 형성할 수 있는 락탐 결합을 통해 고리화될 수 있다. 별법의 브릿지 구조는 또한 예를 들어 S-S, CH_2 -S, CH_2 -O- CH_2 , 락탐 에스테르 또는 다른 연결을 통해 고리화될 수 있는 펩티드 및 펩티드모방체를 비롯한 본 발명의 화합물을 고리화하는데 사용될 수 있다.

H. 제약 조성물

본 발명의 컨쥬게이트 분자를 포함하는 제약 조성물은 비경구, 국소, 경구 또는 로칼(local) (예를 들어 에어로졸 또는 경피), 또는 이들의 임의의 조합을 비롯한 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다.

본 발명의 다른 적합한 조성물은 제약상 허용되는 담체와 상기 기재된 임의의 컨쥬게이트 분자를 포함한다. 담체의 성질은 투여 방식과 상이하다. 예를 들어, 경구 투여를 위해 고체 담체가 바람직하며, 정맥내 투여를 위해 액체 염 용액 담체가 일반적으로 사용된다.

본 발명의 조성물은 대상체와 적합한 제약상 허용되는 성분 및 본 발명의 단백질을 포함한다. 이는 일반적으로 현탁액, 용액 및 엘릭시르, 가장 특히 생물학적 완충제, 예를 들어 인산염 완충 염수, 염수, 돌베코 배지 등을 포함한다. 에어로졸, 또는 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등 (산제, 캡슐제 및 정제와 같은 경구 고체 제제의 경우)과 같은 담체가 사용될 수 있다.

본원에 사용된 "제약상 허용되는"이라는 용어는 일반적으로 연방 정부 또는 주 정부의 대리 기관에 의해 승인되거나, 동물에, 보다 특히 인간에 사용하도록 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인지된 약전에 열거된 것을 의미한다.

선택의 제제는 다양한 상기 언급된 완충액, 또는 심지어 부형제, 예를 들어 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 이용하여 달성될 수 있다. 조성물의 "PEG화"는 당업계에 공지된 기술을 이용하여 달성될 수 있다 (예를 들어, 국제 특허 공개 제WO92/16555호, 엔존(Enzon)의 미국 특허 제5,122,614호, 및 국제 특허 공개 제WO92/00748호).

본 발명의 바람직한 투여 경로는 에어로졸 또는 흡입 형태이다. 분산화제 또는 분산제와 조합된 본 발명의 화합물은 건조 분말로서 에어로졸 제제로, 또는 희석제와 용액 또는 현탁액으로 투여될 수 있다.

본원에 사용된 "분산제"라는 용어는 화합물의 에어로졸화 또는 폐 조직 내의 단백질의 흡수, 또는 둘다를 보조하는 작용제를 지칭한다. 바람직하게는, 분산제는 제약상 허용된다. 적합한 분산화제는 당업계에 공지되어 있으며, 계면활성제 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 액체 에어로졸을 형성하는 용액의 분무에 의해 유발되는 화합물, 특히 펩티드 화합물의 표면 유도된 응집을 감소시키는, 당업계에서 일반적으로 사용되는 계면활성제가 사용될 수 있다. 이러한 계면활성제의 비제한적 예는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르 및 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산과 같은 계면활성제이다. 사용된 계면활성제의 양은 일반적으로 제제의 약 0.001 중량% 내지 약 4 중량%의 범위 내로 다양할 것이다. 특정 측면에서, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 또는 소르비탄 트리올레이트이다. 적합한 계면활성제는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 특정 제제, 화합물의 농도, 희석제 (액체 제제에서) 또는 산제의 형태 (건조 분말 제제의 경우) 등에 따라, 목적하는 특성을 기초로 선택될 수 있다.

더욱이, 컨쥬게이트 분자의 선택, 목적하는 치료 효과, 폐 조직의 질 (예를 들어 질환을 갖거나 건강한 폐) 및 다수의 다른 인자, 액체 또는 건조 제제에 따라, 액체 또는 건조 제제는 하기에 추가로 개시된 바와 같이 추가의 성분을 포함할 수 있다.

액체 에어로졸 제제는 일반적으로 생리학상 허용되는 희석제 중 컨쥬게이트 분자 및 분산화제를 함유한다. 본 발명의 건조 분말 에어로졸 제제는 컨쥬게이트 분자 및 분산화제의 미분된 고체 형태로 이루어진다. 액체 또는 건조 분말 에어로졸 제제로, 제제는 에어로졸화되어야 한다. 즉, 이는 에어로졸화된 투여량이 사실상 폐포에 도달하는 것을 보장하기 위해 액체 또는 고체 입자로 파괴되어야 한다. 일반적으로, 질량 중위 동적 직경은 약물 입자가 폐포에 도달하는 것을 보장하기 위해 5 μm 이하일 것이다 (문헌 [Wearley, 1991, Cut Rev in Ther Drug Carrier Systems 8333]). "에어로졸 입자"라는 용어는 폐내 투여에 적합한, 즉 폐포에 도달할 액체 또는 고체 입자를 기재하기 위해 본원에서 사용된다. 전달 장치의 구조, 제제 중 추가의 성분, 및 입자 특징과 같은 다른 고려사항이 중요하다. 약물의 폐내 투여의 상기 측면은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 제제의 제조, 에어로졸화 수단 및 전달 장치의 구조는 당업자 중 하나에 의한 가장 통상적인 실험에서 요구된다.

전달 장치의 구조에 관해, 액체 제제의 네블레이션, 분무 또는 펌프 에어로졸화, 및 건조 분말 제제의 에어로졸화를 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 형태의 에어로졸화는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 고체 제제의 투여 용으로 고유하게 설계된 전달 장치가 고려된다. 종종, 액체 또는 건조 분말 제제의 에어로졸화는 추진제를 필요로 할 것이다. 추진제는 당업계에 일반적으로 사용되는 임의의 추진제일 수 있다. 이러한 유용한 추진제의 특정 비제한적 예는 클로로플루오로탄소, 플루오로탄화수소, 클로로탄화수소, 또는 탄화수소, 예를 들어 트리플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 또는 그의 조합물일 수 있다.

본 발명의 바람직한 측면에서, 에어로졸화용 장치는 계량화된 투여량 흡입기이다. 계량화된 투여량 흡입기는 투여에 따라 다양한 투여량 이외에, 투여될 경우 특정 투여량을 제공한다. 이러한 계량화된 투여량 흡입기는 액체 또는 건조 분말 에어로졸 제제와 함께 사용될 수 있다. 계량화된 투여량 흡입기는 당업계에 널리 공지되어 있다.

컨쥬게이트 분자가 폐에 도달하면, 다수의 제제-의존성 인자는 약물 흡수에 영향을 준다. 화합물의 순환 수준을 필요로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 있어서, 에어로졸 입자 크기, 에어로졸 입자 형태, 감염, 폐 질환 또는 색전과 같은 인자는 화합물의 흡수에 영향을 줄 수 있음이 이해될 것이다. 본원에 기재된 각각의 제제에 대해, 특정 운환제, 흡수 증진제, 단백질 안정화제 또는 현탁화제가 적당할 수 있다. 상기 추가의 작용제의 선택은 목적에 따라 다양할 것이다. 화합물의 로컬 전달이 바람직하거나 고려되는 경우의 예에서, 흡수 증진과 같은 변수는 덜 중요할 것임이 이해될 것이다.

I. 액체 에어로졸 제제

본 발명의 액체 에어로졸 제제는 전형적으로 네블라이저와 함께 사용될 것이다. 네블라이저는 압축 공기 유리되거나 초음파성일 수 있다. 울트라벤트(Ultravent) (말린크로트, 인크.(Mallinckrodt, Inc.), 미주리주 세인트 루이스); 아콘(Acorn) II 네블라이저 (마르퀘스트 메디칼 프로덕츠(Marquest Medical Products), 콜로라도주 잉글우드)와 같은 (이에 제한되지 않음) 당업계에 공지된 임의의 네블라이저는 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 다른 네블라이저는 1986년 11월 25일자로 허여된 미국 특허 제4,624,251호; 1972년 11월 21일자로 허여된 제3,703,173호; 1971년 2월 9일자로 허여된 제3,561,444호 및 1971년 1월 13일자로 허여된 제4,635,627호에 기재되어 있다.

제제는 담체를 포함할 수 있다. 담체는 순환계에서 가용성이고 생리학상 허용되는 거대분자이며, 여기서 생리학상 허용성은 당업자가 치료 처방의 일부로서 환자 내로 상기 담체의 주사를 허용하는 것을 의미한다. 담체는 바람직하게는 허용되는 제거 반감기로 순환계에서 상대적으로 안정하다. 이러한 거대분자로는 대두 레시틴, 올레산 및 소르비탄 트리올레에이트를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않으며, 소르비탄 트리올레에이트가 바람직하다.

본 실시양태의 제제는 또한 단백질 안정화제, 또는 삼투압의 조절에 유용한 다른 작용제를 포함할 수 있다. 작용제의 예로는 염화나트륨 또는 염화칼륨과 같은 염, 및 글루코스, 갈락토스 또는 만노스 등과 같은 탄수화물을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

J. 에어로졸 건조 분말 제제

또한, 본 제약 제제는 SABM의 미분된 분말 형태 및 분산제를 포함하는 건조 분말 흡입기 제제로서 사용될 것이다. 화합물의 형태는 일반적으로 동결건조된 분말일 것이다. 컨쥬게이트 분자의 동결건조된 형태는 표준 기술을 통해 수득될 수 있다.

또다른 실시양태에서, 건조 분말 제제는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 미분된 건조 분말, 분산화제, 및 또한 벌크화제를 포함할 것이다. 본 제제와 함께 장치로부터 분말의 분산을 용이하게 하는 양으로 유용한 벌크화제로는 락토스, 소르비톨, 수크로스 또는 만니톨을 들 수 있다.

본원에 인용된 모든 간행물 (특허 및 특허 출원 포함)은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

본 명세서 및 특허청구범위 전반에 걸쳐, "포함하다(comprise)"라는 단어, 또는 "3인칭 단수형(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"이라는 변형어는 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지는 않지만 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하는 것을 내포하는 것으로 이해될 것이다.

하기 실시예는 제한의 방식이 아닌, 설명의 방식으로 제공된다. 본 명세서의 모든 인용문의 개시사항은 명백히 본원에 참고로 도입된다.

실시예

실시예 1 - 재료

상기 연구를 위해, p185^{HER2} (HER2)의 세포외 도메인에 결합하는 인간화 항체의 Fab를 알부민 결합 펩티드 (AB)를 포함하도록 무작위로 유전자조작하였다. 상기 연구에 사용된 항체의 가변 영역의 서열인 humAb4D5-8은 문헌 [Carter et al., (1992) PNAS 89:4285-4289]에서 발견될 수 있다. 이전에, 인간화 Fab는 뮤린 모노클로날 항체 muMAb4D5 (본원에서 4D5)로부터 유래되었으며, 여기서 모노클로날 항체는 버지니아주 마나사스의 아메리칸 타입 컬렉션(American Type Culture Collection)에 기탁된 ATCC 수탁 번호 CRL 10463에 의해 생성되었다. 인간화 항-Her-2 항체의 제조 방법 및 예시적인 가변 도메인 서열의 확인은 예를 들어 미국 특허 제5,821,337호 및 제6,054,297호 및 문헌 [Carter et al., (1992) PNAS 89:4285-4289]에서 제공된다.

알부민 결합 펩티드 ("AB")를 코딩하는 핵산 서열, QRLMEDICLP RWGCLWEDDF (서열 1)는 링커 서열, GGGG (서열 422)를 코딩하는 핵산 서열을 통해 Fab를 코딩하는 핵산 서열에 결합된다. 링커를 코딩하는 핵산 서열은 Fab의 중쇄 C-말단 KTHT 잔기에 결합된다. 대조군으로서, 그의 경쇄를 통해 AB에 융합된 D3H44 항체의 가변 영역을 함유하는 항-조직 인자 Fab를 재조합 DNA 유전자조작에 의해 구축하였다. D3H44 아미노산 서열에 대해서는 문헌 [Presta, L., et al., (2001) Thromb. Haemost. 85:379-389]을 참조한다.

생성된 구조물을 융합 단백질 ("AB.Fab4D5-H" 또는 "rhuABFabATFL")로서 이. 콜라이로부터 발현시키고 분비한 후, 분리하고, 정제하였다. 다음으로, 융합 단백질을 모노메틸아우리스타틴 (MMAE)에 컨쥬게이션시켰다. 종양 효능 연구를 위해, 융합 단백질을, 말레이미드 부분 및 파라-아미노벤질카르보닐 (PAB) 스페이서를 갖는 발린-시트룰린 (val-cit 또는 vc) 디펩티드 링커 시약을 통해 MMAE에 부착하였다. MMAE를 항체에 부착시키는 방법의 예에 대해서는 문헌 [Klussman, K et al., (2004) Bioconjugate Chem. 15:765-773]을 참조한다. 독성 연구를 위해, 융합 단백질을 예를 들어 숙신이미딜 아세틸티오아세테이트 (Sata)를 이용하여 그의 리신을 통해 말레이미도카프로일의 활성화된 유도체로 변형된 MMAE와 컨쥬게이션을 통해 MMAE에 부착시켜, 유리 티올을 생성한 후 발린-시트룰린-MMAE ("vc-MMAE")에 컨쥬게이션시켰다. 생성된 AB.Fab4D5-H 상의 MMAE의 비율은 일반적으로 0 내지 4개의 MMAE 부분이 노출된 리신 상에 무작위로 분포되도록 평균 약 1:1이며, 4:1만큼 높고 0:1만큼 낮은 비율로, 총 평균은 AB.Fab4D5-H 당 약 1 MMAE이다.

실시예 2 - MMAE 컨쥬게이트를 사용한 효능 연구

AB.Fab-4D5-H-MMAE 컨쥬게이트를, 확립된 MMTV-HER2 트랜스제닉(transgenic) 포유동물 종양 (Fo5)에 대해 시험하였다. 상기 종양주는 헤르셉틴(등록상표)에 비-반응성이지만, 헤르셉틴(등록상표)-MC-vc-PAB-MMAE 컨쥬게이트에는 잘 반응한다.

1650 μg MMAE/ m^2 rhuAB.Fab-4D5-H-vc-MMAE (즉, AB가 있음), rhuFab4D5vcMMAE (즉, AB가 없음), 또는 rhuABFabATFL-vc-MMAE (음성 대조군)의 단일 정맥내 투여량을 mMTV-HER2 Fo5 종양을 갖는 마우스에 투여하였다. 각각의 처치된 마우스는 평균 종양 부피가 100 내지 200 mm^3 였다. MMAE-컨쥬게이션된 분자 또는 인산염 완충 염수 ("비히클")을 연구의 제0일에 투여하고, 종양 측정을 17일 동안 주 2회 수행하였다. 공지된 효능있는 MMAE 컨쥬게이트인 헤르셉틴(등록상표)-MC-vc-PAB-MMAE는 1245 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ MMAE의 투여량에서 비교하기 위해 구동시켰다. 종양 배가 시간을 기초로 로그 세포 치사 분석을 수행하였다. 로그 세포 치사 분석은 처치가 시작된 후 대조군과 비교시 종양이 크기가 배가되는데 걸리는 시간을 기초로 종양 성장 지연의 수학적 컴퓨터화를 이용한다. 수학적 방정식은

종양배가시간-대조군에 대한 평균배가시간 3.32X대조군에 대한 평균배가시간

이다.

도 1은 rhuAB.Fab4D5-H-vc-MMAE과 헤르셉틴(등록상표)-MC-vc-PAB-MMAE 기 사이의 유의한 차이는 없는 반면 ($p = 0.0001$), 피셔(Fisher) PSLD에 의해 음성 MMAE 대조군 Fab, rhuABFabATFL-vc-MMAE는 비히클 대조군과 유의하게 상이하지 않음을 나타낸다 ($p = 0.6$).

실시예 3 - IgG-MMAE, F(ab')₂-MMAE 컨쥬게이트 및 유리 MMAE의 독성

75 내지 80 g으로 칭량된 암컷 스프라그-돌리 (SD) 래트 (캘리포니아주 홀리스터에 소재하는 찰스 리버 래버러토리즈 (Charles River Laboratories))를 하기 연구에 사용하여 유리 MMAE, Fab-MMAE 및 F(ab')₂-MMAE 컨쥬게이트의 독성을 비교하였다.

투여 군:

군	투여	mg/kg	μg MMAE/m ²	MMAE/MAb	연결 부위	#/성별
1	비허물 (PBS)	0	0	0	NA	6/F
2	헤르셉틴®-val-cit-MMAE	20.2	2105	5.3	시스테인	6/F
3	헤르셉틴® F(ab') ₂ -val-cit-MMAE	10.83	840	2.7	리신	6/F
4	헤르셉틴® F(ab') ₂ -val-cit-MMAE E	27.14	2105	2.7	리신	6/F
5	유리 MMAE	0.516	2105		NA	6/F

투여 군:

헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE에 대해, μg MMAE/m²을 MMAE의 MW로서 718, 및 헤르셉틴(등록상표)의 MW로서 145167을 이용하여 계산하였다. 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE에 대해, μg MMAE/m²을 MMAE의 MW로서 718, 및 헤르셉틴(등록상표)F(ab')₂의 MW로서 100000을 이용하여 계산하였다. 체표면적을 하기와 같이 계산하였다: [(체중 (g)의 0.667 거듭제곱) x 11.8]/10000 [문헌 [Guidance for Industry and Reviewers. Estimating the Safety Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and research (CBER), December 2002]].

투여 용액은 연구 제1일에 10 mL/kg (PBS에 희석됨)의 투여량 부피로 단일 정맥내 볼루스 꼬리-정맥 주사에 의해 투여하였다. 일반적인 임상적 관찰을 매일 수행하였다. 이환률 및 사망률 조사를 매일 2회 (AM 및 PM) 수행하였다. 동물의 체중을 제1일에 예비-투여량 및 그 후 매일 측정하였다. 혈액학적 파라미터 (예를 들어, 평균 혈청 AST 수준, ALT 수준, GGT 수준 및 빌리루빈 수준) 및 시차 세포 계수 (예를 들어, 평균 백혈구 세포 계수 및 혈소판 계수)를 위해, 전혈을 EDTA 함유 튜브에 수집하였다. 임상적 화학 파라미터를 위해, 전혈을 혈청 분리기 튜브 내로 수집하였다. 혈액 샘플을 연구 4일전에 예비-투여량, 연구 제3일 및 제5일에 부검으로 수집하였다. 전혈을 또한 부검으로 리튬 헤파린 함유 튜브 내로 수집하고, 혈장을 차후 분석을 위해 -70°C에서 동결시켰다. 하기 조직을 부검으로 수집하였다: 간, 신장, 심장, 흉선, 비장, 뇌, 흉골, 및 위, 대장 및 소장을 비롯한 위장관의 영역. 부검으로, 비장 및 흉선만을 칭량하였다. 모든 통계학적 분석은 1원 ANOVA, 터키(Tukey) 검정 (시그마스타트(SigmaStat) 2.03 소프트웨어)를 이용하여 제5일에 체중에 대해 수행하였다.

연구 제3일에, 투여 군 4 및 5의 동물 (각각, 27.14 mg/kg 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE 및 516 μg/kg 유리 MMAE)은 빈사상태였다. 모든 군 4 및 5의 동물은 심하게 무기력하였으며, 대부분은 비노생식기 영역에서 황색 노폐물을 가졌다. 상기 투여 군의 동물을 제3일에 부검하였다. 연구 제5일에, 투여 군 3의 동물 (10.83 mg/kg 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE)은 또한 비노생식기 영역에서 황색 노폐물을 가졌다.

상기 동물이 유의한 이환률 또는 체중 소실 때문에 제3일에 부검되었기 때문에, 임상적 화학 및 혈액학 데이터의 완전한 세트 (기준선, 제3일 및 제5일)는 군 1 내지 3에 대해서만 이용가능하며, 제5일 데이터는 이용가능하지 않다. 이는 또한 제5일에 종결된 동물에서 관찰된 것과 발견을 비교할 때 상기 동물의 조직학적 변화의 해석에서 고려되어야 한다.

제3일에, 군 4 (고 투여량의 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂) 및 군 5 (유리 MMAE)의 동물은 간 관련된 혈청 효소 ALT, AST 및 GGT에서 가장 높은 상승, 및 가장 낮은 혈소판 및 백혈구 세포 계수를 나타내었다. AST 및 ALT의 상승은 2가지 군에서 유사하였지만, 군 4는 군 5보다 GGT 및 총 빌리루빈에서 유의하게 더 높은 상승을 나타내었다. GGT 및 총 빌리루빈에서의 상승은 배설 간 기능 또는 담즙 계의 문제점을 나타낼 수 있다. 조직학적 평가는 상기 관찰에 대해 형태학적 관련성을 나타내지 않았으며, 유리 MMAE 대 이뮤노컨쥬게이트의 PK 특징의 차이가 상기 발견에서 중요할 수 있는지 여부는 불명확하다. 저 투여량 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-vc-MMAE 군 3은 제3일에 간 기능 시험의 전위적 상승을 나타내었으며, 이는 제5일까지 기준선 수준으로 돌아갔다. 그러나, 혈소판 및 백혈구 세포 계수는 회복의 징후 없이 제5일에 감소된 채 남아 있었다. 전장 이뮤노컨쥬게이트 헤르셉틴(등록상표)-vc-MMAE (MMAE의 투여량은 군 4 및 5와 대등함)로 처치된 동

물은 증가된 간 기능 시험 및 백혈구감소증 및 저혈소관증의 전형적인 독성학 프로파일을 나타내었다. 빌리루빈을 제외하고, 모든 파라미터는 5-일 기간에 걸쳐 향상을 나타내었지만, 제3일에, 변화는 군 4 및 5에서보다 군 2에서 덜 심각하였다. 형태학적으로, 군 2 내지 5에서 관찰된 독성의 패턴은 동일하였으며, 이전의 연구에서 나타난 것과 대등하였다. 소수의 기관만이 상승되었지만, 임상적 병리학 데이터는 다른 부위에서 유의한 기관-특이적 손상을 암시하지 않는다. 형태학적 변화는 군 3 (저 투여량 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂)에서 가장 적게 심각하였으며, 군 4 및 5 (고 투여량 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂ 및 유리 MMAE)에서 가장 심각하였다. 변화는 골수 저세포충실증, 현저한 아폽토시스 활성을 갖는 흉선 위축증, 다양한 정도의 점막 퇴행 및 위축증을 갖는 장 점막의 유사분열 및 아폽토시스 세포의 증가된 수, 간세포 및 담즙 상피 사이의 유사분열 및 아폽토시스 세포의 증가된 수를 포함하였다. 군 2, 4 및 5의 동물은 또한 간세포 탈락 및 간 괴사의 우발적 영역의 증거를 나타내었다.

투여 군 4 및 5의 동물 (각각, 27.14 mg/kg 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE 및 516 µg/kg 유리 MMAE)은 제 1일 체중과 비교시 제3일까지 각각 14.5 g 및 12 g의 체중을 소실하였다. 필적할 만한 양의 MMAE (2105 µg MMAE/m²) 가 투여된 군 2 동물에서의 체중 감소는 군 4 및 5 동물만큼 심각하지 않았다. 도 2에 나타난 바와 같이, 유리 MMAE의 처방은 F(ab')₂ 처방 (혈청 알부민 결합 단백질이 없음)과 유사한 체중 소실 프로파일을 초래하였다. 체중 소실은 독성의 지시자이다.

요컨대, 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE (리신)은 투여량-의존성 방식으로 급성 독성을 유발하였다. 고 투여량 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE의 동물은 헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE와 동일한 양의 약물을 투여받은 동물과 비교시 유의하게 더 큰 체중 소실을 나타내었다. 고 투여량 헤르셉틴(등록상표) F(ab')₂-val-cit-MMAE에 필적할 만한 투여량 (2150 µg/m²)으로 유리 MMAE가 투여된 동물은, 필적할 만한 체중 소실 및 간 관련된 혈청 효소 수준 및 백혈구 세포 및 혈소판 계수의 변화를 가졌다. 상기 발견은 튜불린 형성을 억제하는 작용제의 투여와 일치한다 (문헌 [Wood KW, Cornwell WD and Jackson JR. Past and future of the mitotic spindle as an oncology target. Current Opinion in Pharmacology, 1:370-377. 2001]).

실시예 4 - MMAE-Fab 컨쥬게이트를 사용한 독성 연구

헤르셉틴(등록상표)-모노메틸아우리스타틴 (MMAE) 이뮤노컨쥬게이트, Fab4D5-MMAE 및 AB.Fab4D5-H-MMAE 이뮤노컨쥬게이트의 독성을 암컷 스프라그-돌리 래트 (80 내지 100 g)에서 비교하였다.

암컷 래트에게 꼬리-정맥 주사를 통해 10 mL/kg (PBS에 희석됨)의 투여량 부피로 동등한 투여량 (2105 µg MMAE/m²)을 투여하였다. 모든 투여 용액을 단일 볼루스 주사로서 투여하였다.

투여 군:

1 = PBS, 6마리 암컷

2 = 20.2 mg/kg 헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE, 6마리 암컷

3 = 5.7 mg/kg Fab4D5-vc-MMAE

4 = 14.24 mg/kg Fab4D5-vc-MMAE, 6마리 암컷

5 = 7.85 mg/kg AB.Fab4D5-H-vc-MMAE

6 = 19.62 mg/kg AB.Fab4D5-H-vc-MMAE, 6마리 암컷

이전의 연구에서, 2105 µg MMAE/mm² 투여량의 헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE는 중간정도로 중증인 간 관련된 혈청 효소 수준 및 혈액학적 파라미터의 변화를 초래하였다. 5.7 mg/kg rhuFab4D5-val-cit-MMAE 및 7.85 mg/kg rhuFab4D5-H-val-cit-MMAE의 투여량을 또한 본 발명의 연구에서 투여하여 대략 840 µg MMAE/mm²의 MMAE 노출을 얻었다.

상기 분석에서, 혈액 샘플 (대략 500 μ l)을 일반적으로 임상적 화학 및 혈액학을 위해, 연구 3일전 (예비-투여량) 및 제3일에 이소플루오란 마취제 하에서 눈뒤 굴을 통해 수집하였다. 또한, 혈액을 제5일에 부검으로 케타민 마취제 하에서 하대정맥을 통해 수집하였다. 임상적 관찰 및 체중 기록을 매일 1회 수행하고, 우리측 이환률 조사를 매일 2회 (am/pm) 수행하였다. 빈사상태 동물을 안락사시켰다.

연구 제5일에 부검하는 동안, 임상적 화학 및 혈액학을 위해, 래트의 혈액을 복부 대동맥을 통해 수집하였다. 하기 조직을 수집하였다: 심장, 폐, 기관, 간, 신장, 흉선, 비장, 뇌, 액와 림프절, 전체 위장관, 피부, 뇨 방광 및 골수. 또한, 기관 중량을 간, 흉선, 비장 및 뇌에 대해 기록할 것이다. 부검으로, 간, 비장 및 흉선을 칭량하였다. 시험은 동물 체중, 백혈구 세포 계수, 혈소판 계수, AST 수준, ALT 수준, GGT 수준 및 혈청 빌리루빈 수준의 군 평균 변화에 대한 시험을 포함하였다.

연구 제4일에, 투여 군 3 및 4의 동물 (5.7 및 14.25 mg/kg rhuFab4D5-val-cit-MMAE)은 중간정도 입모를 가졌으며, 다수의 동물은 무기력하였다. 14.25 mg/kg rhuFab4D5-val-cit-MMAE 투여 군의 2마리 동물은 제4일에 빈사상태였으며, 부검되었다.

아우리스타틴 E 컨쥬게이션된 전장 항체 (헤르셉틴(등록상표)-MC-val-cit-PAB-MMAE, 군 2)는 이전의 연구에서 나타난 바와 동일한 독성 프로파일을 나타내었다: 간 기능 시험은 제3일 및 제5일에 상승되었으며, 제5일에 GGT를 제외하고 회복의 증거를 나타내었다. 동일한 동물은 5-일 연구 동안 향상하는 중성구감소증 및 저혈소판증을 나타내었다. 2가지 종류의 항체 단편 (rhuFab 4D5 및 rhuFab 4D5-H)으로 처리된 동물은 투여량-의존성 독성을 나타내었다. 제3일 및 제5일에 간 관련된 혈청 효소 수준은 군 3 및 5 (각각, 저 투여량의 rhuFab 4D5 및 rhuFab 4D5-H)와 본질적으로 동일하다. 군 5의 동물 (rhuFab4D5-H-val-cit-MMAE)에서 AST 및 ALT의 매우 온건한 상승이 있었지만, 상기 변화가 통계학적으로 유의한지 여부, 및 이것이 사실상 간독성을 나타내는지 여부는 불명확하다. 군 3의 동물 (저 투여량 rhuFab4D5-val-cit-MMAE)은 제5일에 매우 온건한 저혈소판증 및 백혈구의 50% 감소를 나타낸 반면, 군 5의 동물은 제5일 (제3일에 온건한 전위적 감소 후)에 정상적인 백혈구 계수 및 제5일에 온건한 혈소판증가증을 나타내었다. 군 4 및 6 (각각, 고 투여량의 rhuFab 4D5 및 rhuFab 4D5-H)의 동물은 제3일 및 제5일에 독성의 명백한 징후를 나타내었다. 독성은 군 4에서 보다 심각하였으며, 2마리의 동물은 이환률의 징후를 기초로 제4일에 안락사되었다. AST, ALT 및 GGT의 수준은 시점 둘다에서 군 2 또는 6의 동물 (필적할 만한 약물 투여량의 헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE 및 rhuFab4D5-H-val-cit-MMAE)에서보다 군 4의 동물에서 더 높다. 수준은 군 2보다 군 6의 동물에서 약간 더 낮다. 군 4 및 6의 동물은 제5일에 현저한 혈소판감소증 및 백혈구감소증을 나타내었다. 수준은 군 2의 동물에서 나타난 것보다 낮으며, 군 6의 동물은 군 4의 동물보다 약간 나은 것으로 보인다.

조직병리학적 평가의 결과는 임상적 관찰 (체중 측정) 및 임상적 병리학 데이터와 매우 잘 상관된다. 군 2, 3, 4 및 6의 동물은 현저한 저세포 골수를 나타내며; 재생의 징후는 군 3의 동물에서만 나타난다. 반대로, 군 5의 동물은 거의 정상적인 세포특성의 골수를 나타낸다. 유사한 발견은 흉선에서도 관찰된다: 군 2, 4 및 6의 동물은 현저한 위축증 및 아포토시스 활성을 나타내는 반면, 군 3 및 5의 동물은 유의한 아포토시스 활성이 없는 온건한 위축증을 나타낸다. 간, 소장 및 대장의 변화는 정량화하기 어렵지만, 상기 기관에서의 유사분열 및/또는 아포토시스 세포의 수는 군 3 및 5의 것들보다 군 2, 4 및 6의 동물에서 더 큰 것으로 보인다. 피사의 작은 영역은 군 4의 2마리의 동물에서만 관찰된다. 흥미롭게도, 군 5의 동물 (비히클-처리된 동물 이외에)에서만 간에서의 수질의 조혈의 작은 부위가 남아 있으며, 이는 상기 동물에서의 유리 약물의 보다 낮은 수준을 암시한다. 임상적 병리학 또는 조직병리학 데이터는 전장 항체 컨쥬게이트로 처리된 동물과 비교시 Fab 이뮤노컨쥬게이트로 처리된 동물에서 상이한 독성 패턴의 어떠한 증거도 나타내지 않는다.

2가지 종류의 항체 단편으로 처리된 동물은 투여량-의존성 독성을 나타내었다. 고 투여량의 rhuFab4D5-val-cit-MMAE 및 rhuFab 4D5-H-val-cit-MMAE (알부민 결합 펩티드 함유)가 투여된 동물은 제3일 및 제5일에 독성의 명백한 징후를 나타내었다. 독성은 rhuFab 4D5 군에서 보다 심각한 것으로 나타났으며, 2마리의 동물은 이들이 빈사상태였기 때문에 제4일에 안락사되었다. 조직병리학적 평가의 결과는 임상적 관찰 (체중 측정) 및 임상적 병리학 데이터와 매우 잘 상관된다. 임상적 병리학 또는 조직병리학 데이터는 전장 항체 컨쥬게이트로 처리된 동물과 비교시 Fab 이뮤노컨쥬게이트로 처리된 동물에서 상이한 독성 패턴의 어떠한 증거도 나타내지 않았다. 상기 발견은 튜블린 형성을 억제하는 작용제의 투여와 일치한다 (문헌 [Wood et al, 2001]).

도 3은 알부민 결합 펩티드가 약물 컨쥬게이트의 독성을 변경시킬 수 있음을 나타낸다. Ab.Fab4D5-H-vc-MMAE (알부민 결합 펩티드 함유)는 연구 제5일에 Fab4D5-vc-MMAE보다 래트에서 유의하게 덜 독성이었다. 5.7 mg/kg rhuFab4D5-val-cit-MMAE 및 7.85 mg/kg rhuFab4D5-H-val-cit-MMAE가 투여된 동물 (군 3 및 5)에서의 체중의 군

평균 변화는 서로 유의하게 상이하지 않았다. 투여 군 2, 4 및 6 (각각, 20.2 mg/kg 헤르셉틴(등록상표)-val-cit-MMAE, 14.24 mg/kg rhuFab4D5-val-cit-MMAE 및 19.62 mg/kg rhuFab4D5-H-val-cit-MMAE)은 모두 $2105 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ MMAE를 투여받았다. 군 2 및 4에서의 체중의 군 평균 감소는 군 6 동물에서보다 더 심각하였다.

실시예 5 - 표면 플라즈몬 공명법에 의한 친화도 측정

SA 펩티드와 알부민 사이의 결합 친화도는 비아코어(BIAcore) 3000 (뉴저지주 피스캐터웨이에 소재하는 비아코어, 인크.(BIAcore, Inc.))를 이용하여 획득되었다. 알부민을 대략 5000 공명 단위 (RU)에서 아민 커플링을 이용하여 CM5 칩에 고정하였다. SA 펩티드 (0, 0.625, 1.25, 2.5, 5 및 10 μM)을 30초 동안 20 μl /분의 유속으로 주사하였다. 결합된 펩티드를 5분 동안 해리시킨 후, 10 mM 글리신 (pH 3)을 이용하여 매트릭스 재생시켰다.

비커플링된 세포를 통과하는 주사로부터의 신호를 고정된 세포의 그것으로부터 빼어 결합된 펩티드의 양에 상응하는 센서그램을 시간의 함수로서 생성하였다. 구동 완충액인 0.05% 트윈(TWEEN)-20T를 함유하는 PBS를 모든 샘플 희석액에 대해 사용하였다. 비아코어 역학 평가 소프트웨어 (v 3.1)을 이용하여, 일대일 결합 모델을 이용하여 결합 및 해리 속도로부터 해리 상수 (K_d)를 측정하였다.

인간 (HAS), 토끼 (BuSA), 래트 (RSA) 및 마우스 (MSA)에 결합하는 선택된 펩티드의 친화도를 비아코어 분석법 뿐만 아니라 SA08 펩티드 경쟁 분석법에 의해 평가하였다. 표 8에서 하기 나타난 데이터는, 경쟁 분석법에서 획득된 IC_{50} 값은 비아코어 분석법에서 획득된 K_d 값과 선택적으로 비교되었음을 입증한다. 토끼 알부민에 결합하는 컨센서스 펩티드를 나타내는 펩티드 SA15는 경쟁 분석법에서 최저 IC_{50} 값 및 토끼 알부민에 대한 표면 플라즈몬 공명법에 의한 최고 친화도를 가졌다. SA06과 동일하지만 Ala로 변경된 Cys 잔기 둘다를 갖는 선형 펩티드는 50 μM 초과인 IC_{50} 을 가지며, 이는 디설피드의 중요성을 입증한다.

실시예 6 - 관련된 K_d 의 측정

도입:

단백질 사이의 결합 능력을 평가하는데 있어서, ELISA는 선택된 방법이었다. 고도로 특이적이며 정량적인 분석법을 개발하는 용이성은 ELISA 범위의 적용을 초래하였다. 그러나, 단백질이 고체 지지체 상에 직접적으로 고정되는 형태에서는, 결합 에피토프의 변성 또는 흐려짐 때문에 잠재적인 인공물이 발생할 수 있다.

알부민에 대한, Fab 분자에 컨쥬게이션된 알부민 결합 펩티드 (Fab-H)의 친화도를 측정하기 위해, 본 발명자들은 2가지 종류의 ELISA를 개발하였다. 제1 형태는 웰 표면에 대한 알부민의 흡수를 포함하였으며, 결합된 Fab는 염소-항-huFab-HRP로 검출된다. 제2 형태는 용액 중 알부민으로의 Fab-H의 결합을 포함하며, 해리 상수 (K_d)를 측정한다. 제2 분석법의 기본 원리는 다양한 양의 알부민에 일정한 농도의 Fab-H의 결합시켜 용액 중에서 평형에 도달시키고, 알부민으로 코팅된 ELISA 웰에서 비-결합된 Fab-H를 측정한다. K_d 값은 스캐차드(Scatchard) 분석법 (문헌 [Munson et al., 1980, Anal. Biochem., 107:220])을 이용하여 데이터를 분석함으로써 결정될 수 있다.

재료 및 방법:

재료:

마우스 알부민 - 동결건조된 형태, 촉매 번호 A3139

래트 알부민 - 동결건조된 형태, 촉매 번호 A6414

토끼 알부민 - 동결건조된 형태, 촉매 번호 A0639

1 mg/mL 알부민 용액을 PBS 10 mL 중 10 mg을 용해시킴으로써 제조하였다. 용액을 4°C에서 저장하였다.

분석 완충액: PBS + 0.5% 달걀 알부민 (시그마 #A5503)+ .5% 트윈 20, PH 7.4)

직접 결합 ELISA 분석

마우스, 래트 또는 토끼 알부민 (시그마)을 NUNC 맥시소르프(Maxisorp) 96-웰 플레이트 상에 2 $\mu\text{g/mL}$ 로 4℃에서 밤새 고정하였다. 코팅 용액의 제거 후, 플레이트를 25℃에서 1시간 동안 결합 완충액 (PBS, 0.5% 난알부민 및 0.05% 트윈 20)으로 차단하였다. 결합 완충액 중 일련 희석된 Fab-Hx를 웰당 100 μL 로 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 코팅된 알부민에 결합시켰다. 비결합된 Fab-Hx 분자를 염소 항-인간 Fab'2-HRP와 함께 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션함으로써 검출하였다. 그 후, 결합된 HRP를 테트라메틸벤지딘 (TMB VH2OT)의 용액으로 측정하였다. 인큐베이션 15분 후, 1 M 인산의 첨가에 의해 반응을 켜쳤다. 450 nm에서의 흡광도를 650 nm의 참조 파장으로 판독하였다.

K_d (예비인큐베이션한 용액 결합) ELISA 분석법

고정된 농도의 Fab-H (상기 결합 ELISA에서 측정됨)를 분석 완충액 중 알부민의 다양한 농도를 갖는 용액에서 먼저 인큐베이션하였다. 실온에서 2시간 이상 인큐베이션한 후, 혼합물 100 μL 를 알부민 코팅된 ELISA 플레이트에 옮겼다. 그 후, 유리 Fab-Hx의 농도를 상기 기재된 바와 같이 직접 결합 ELISA에 의해 측정하였다.

Fab-H의 고정된 농도 및 알부민의 출발 농도는 하기 표에 열거되어 있다. 알부민은 8개 지점에 대해 1:3으로 일련 희석되었다.

분자	Fab-H	Fab-H4	Fab-H8	Fab-H10	Fab-H11
[Fab-H]	0.5 nM	200 nM	22.5 nM	3 μM	3 μM
[토끼 알부민]	3 μM	3 μM	3 μM	30 μM	30 μM
[Fab-H]	0.25 nM	0.125 nM	0.125 nM	12 nM	800 nM
[래트 알부민]	3 μM	3 μM	3 μM	30 μM	60 μM
[Fab-H]	0.25 nM	6.25 pM	31.25 pM	62.5 nM	62.5 nM
[마우스 알부민]	3 μM	3 μM	3 μM	119 μM	119 μM

결과:

ELISA를 이용한 친화도 측정은 1985년에 프리귀트(Friguet) 등에 의해 처음 공개되었다. 본 발명자들은 K_d를 측정하고 HER2 ECD에 대한 인간화 항체를 선별하는데 있어서 상기 방법론을 이용하였다 (문헌 [Carter et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 4285, 1992]).

일반적으로, 결합 평형 연구는 항체의 농도가 해리 상수의 값에 가깝거나 보다 적어야 함을 필요로 한다. 해리 상수가 미리 알려지지 않기 때문에, 유리 Fab-Hx를 측정하는데 사용되는 결합 ELISA에서 충분한 흡광도를 생성할 총 Fab-H 농도를 선택하는 것이 가장 좋다. 상기 농도는 직접 결합 ELISA에서 Fab-Hx를 적정함으로써 측정하였다.

항체-알부민이 평형에 도달하였음을 입증하기 위해, Fab-H를 1시간, 2시간에서 및 밤새 토끼 알부민과 함께 인큐베이션한 후, 반응 혼합물을 결합 ELISA에서 분석하였다. 평형은 인큐베이션 2시간 후에 도달하였다.

유리 Fab-H가 웰에서 코팅된 알부민에 결합하는데 필요한 최적 시간을 측정하기 위해, Ab-알부민 혼합물을 15, 30, 45, 60 및 120분 동안 웰에서 코팅된 알부민과 함께 인큐베이션하였다. 상기 분석을 기초로, 모든 유리 Fab-H가 결합하는데 필요한 시간의 최소량은 30분으로 측정되었다. ELISA 분석에 의한 K_d (예비인큐베이션한 용액 결합)는 표 10에 나타낸 바와 같다.

서열 목록

서열	서열
1	Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys
2	Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe
3	Cys-Tyr-Xaa ₁ -Pro-Gly-Xaa-Cys
4	Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp
5	Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys
6	Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp
7	DLCLRDWGCLW
8	DJCLPRWGCLW
9	MEDICLPRWGCLWGD
10	QRLMEDICLPRWGCLWEDDE
11	QGLIGDCLPRWGCLWGDSV
12	QGLIGDCLPRWGCLWGDSVK
13	EDICLPRWGCLWEDD
14	RLMEDICLPRWGCLWEDD
15	MEDICLPRWGCLWEDD
16	MEDICLPRWGCLWED
17	RLMEDICLARWGCLWEDD
18	EVRSFCTRWPAEKSKPLRG
19	RAPEFVCYWETICFERSEQ
20	EMCYFFGICWM
21	CXXGFXXXXC
22	XXXXCXXGXXXXCXXXX
23	CXXXXXXCXXXXXXCCXXXCXXXXXXC
24	CCXXXCXXXXXXC
25	CCXXXXXXCXXXCXXXXCC
26	CXCXXXXXXCXXXCXXXXXX
27	GENWCDSTLMAYDLGGQVNM
28	MDELAFYCGIWECLMHQEQK
29	DLCDVDFCWF
30	KSCSELHWLLVEECLF
31	EVRSFCTDWPAEKSKPLRG
32	CEVALDACRGGESGCCRHI/CELIROLIC

33	RNEDPCVVLLMGLCEWEGV
34	DTCVDLVRLGLECWG
35	QRQMVDCLPQWGLWGDGF
36	CGCVDVSDWDCWSECLWSHGA
37	GEDWCDSTLLAFDLCGEGAR
38	GENWCDWVLLAYDLCGEDNT
39	MELWCDSTLMAYDLCGDFNM
40	EVRSPCTDWPAPHYSCTSLQG
41	GRSFCMDWPAHKSCPTLML
42	GVRTFCQDWPANHNSCKLLRG
43	QTRSFCADWPRHESCKPLRG
44	RRTCDWPHNSCKLRG
45	RAAESSVCYWPGICFDRTEQ
46	MEPSRSVCYAEGICFDRGEQ
47	REPASLVICYFEDICFVRAEA
48	RGPDVICYWPSICFERSMP
49	LVPERIVCYFESICYERSEL
50	RMPASLPCYWETICYESSEQ
51	RTAESLVICYWPGICFAQSER
52	RAPERWVCYWEGICFDRYEQ
53	EICYFPGICWI
54	ELCYFPGICWT
55	DICYFPGICWM
56	KLCYFPGICWS
57	DLCYFPGICWM
58	GMCYFPGICWA
59	EMCYFPGICWS
60	EMCYFPGICWT
61	KTCYFPGICWM
62	KVCYFPGICWM
63	DVCYFPGICWM
64	EICYFPGICWM
65	ALCYFPGICWM
66	ELCYFPGICWP
67	ELCYFPGICWM
68	DMCYFPGICWL
69	DMCYFPGICFN

70	ETCYFPGICWL
71	EVCYFPGICWF
72	EVCYFPGICWE
73	EVCYFPGICWM
74	LAEMCYFPGICWMSA
75	GGEICYFPGICRVLP
76	EHDICYFPGICWIAD
77	VQEVICYFPGICWMQE
78	SREVCYYPGICWNGA
79	DSEVCYFPGICWSGT
80	GTEVCYFPGICWGGG
81	SYAPCYFPGICWMGN
82	HAECYFPGICWTER
83	NDEICYFPGVCWKSG
84	RDTVCYFPGICWMAS
85	VRDMCYFPGICWKSE
86	ASEICYFPGICWMVE
87	QTELCYFPGICWNES
88	JTEMICYFPGICWKTE
89	KTEICYFPGICWMSG
90	QCFPGWVK
91	IVEMCYYPGICWISP
92	SGAICYVPGICWTHA
93	QRHPEDICLPRWGCLWGDDDD
94	NRQMEDICLPQWGCLWGDDF
95	QRLMEDICLPRWGCLWGDRF
96	QWHMEDICLPQWGCLWGDVL
97	QWQMENVCLPKWGCLWEELD
98	LWAMEDICLPKWGCLWEDDF
99	LRLMDNICLPRWGCLWDDGF
100	HSQMEDICLPRWGCLWGDEL
101	QWQVMDICLPRWGCLWADEY
102	HRLVEDICLPRWGCLWGDNF
103	QMHMMDICLPKWGCLWGDTTS
104	LRIFEDICLPKWGCLWGEF
105	QSYMEDICLPRWGCLSDDAS
106	QGDFWDICLPRWGCLSGEGY

107	RWQTEDVCLPKWGCLFGDGV
108	LIFMEDVCLPQWGCLWEDGV
109	QRDMGDICLPRWGCLWEDGV
110	QRHMMDCLPKWGCLWGDGY
111	QRFIMDFCLPKWGCLWEDGF
112	ERQMVDCLPKWGCLWGDGF
113	QGYMVDCLPRWGCLWGDAN
114	KMGRVDCLPKWGCLWGDEL
115	QSQLEDCLPKWGCLWGDGF
116	QGGMGDFCLPQWGCLWGDEL
117	QRLMWEICLPLWGCLWGDGL
118	QRQIMDFCLPHWGCLWGDGF
119	GRQVVDCLPKWGCLWEEGL
120	QMQMSDFCLPQWGCLWGDGY
121	KSRMGDFCLPEWGCLWGDEL
122	ERQMEDCLPQWGCLWGDGV
123	QRQVVDCLPQWGCLWGDGS
124	DICLFEWGCLW
125	DICLPVWGCLW
126	DLCLPEWGCLW
127	DLCLPKWGCLW
128	DLCLPVWGCLW
129	DICLPAWGCLW
130	DICLPDWGCLW
131	DICLERWGCLW
132	EWDVCLPHWGCLWDG
133	WDDICFRDWGCLWGS
134	MDDICLHHWGCLWDE
135	MDDLCLPNWGCLWGD
136	FEDFCLPNWGCLWGS
137	FEDLCVVRWGCLWGD
138	WEDLCLPDWGCLWED
139	SEDFCLPVWGCLWED
140	DFDLCLPDWGCLWDD
141	NWDLCLPDWGCLWDD
142	EEDLCLPVWGCLWGA
143	EEDVCLPVWGCLWEG

144	MFDLCLPKWGCLWGN
145	EFDLCLPTWGCLWED
146	MWDVCFPDWGCLWDV
147	EWDVCFPAWGCLWDQ
148	VWDLCLPQWGCLWDE
149	DTCADLVRLGLECWA
150	NTCADLVRLGLECWA
151	DTCDLVQLGLECWA
152	DTCEDLVRLGLECWA
153	DSCGDLRLGLECWA
154	DTCSDLVGLGLECWA
155	X ₃ DXCLPXWGCLWX ₄
156	X ₄ DXCLPXWGCLWX ₃
157	AAQVGDICLPRWGCLWSEYA
158	AGWAADVCLPRWGCLWEEDV
159	ASVVDICLPPWGCLWGEDI
160	ATMEDDICLPRWGCLWGAE
161	DEDFEDYCLPPWGCLWGSSM
162	EGTWDDFCLPRWGCLWLGER
163	ERWEGDVCLPRWGCLWGESG
164	GDWMHDICLPKWGCLWDEKA
165	GIEWGDTCLPKWGCLWRVEG
166	GQQGEDVCLPPWGCLWDTSS
167	GRYPMDLCLPRWGCLWEDSA
168	GSAGDDLCLPRWGCLWGERGA
169	HASDWDVCLPGWGCLWEEDD
170	LGVTHDTCLPRWGCLWDEVG
171	LVWEEDFCLPKWGCLWGAED
172	NVGWNDICLPRWGCLWAQES
173	QGVWEDVCLPQWGCLWTREV
174	RLDAWDICLQWGCLWEEPS
175	SEAPGDYCLPRWGCLWAQEK
176	TAMDEDVCLPRWGCLWGSGS
177	TEIGQDFCLPRWGCLWVPGT
178	TLGWPDFCLPKWGCLWRES
179	TLSNQDICLPGWGCLWGGIN
180	TSTGGDLCLPRWGCLWDSSE

181	VSEMDDICLPLWGCLWADAP
182	VSEWEDICLPSWGCLWETQD
183	VVGDDGDFCLPKWGCLWDQAR
184	VVWDDDVCLPRWGCLWEEYG
185	WSDSDDVCLPRWGCLWGNVA
186	WVEEGDICLPRWGCLWESVE
187	AQAMGDICLPRWGCLWEAEI
188	ASDRGDLCLPYWGCLWGPDG
189	ASDPGDVCLPRWGCLWGSEF
190	ASNWEDVCLPRWGCLWGERN
191	ASTPRDICLPRWGCLWSEDA
192	DGEEGDLCLPRWGCLWALEH
193	EGEEVDICLPQWGCLWGYPV
194	EVGDLDLCLPRWGCLWGNDK
195	FRDGEDFCLPQWGCLWADTS
196	GDMVNDFCLPRWGCLWGSEN
197	GRMGTDICLPRWGCLWGEVE
198	HEWERDICLPRWGCLWRDGD
199	KKVSGDICLPIWGCLWDNDY
200	LLESDDICLPRWGCLWHEDG
201	MQAESDFCLPHWGCLWDEGT
202	MQGPLDICLPRWGCLWGGVD
203	QMPLDICLPRWGCLWEGRE
204	REEWGDICLPTWGCLWETKK
205	RVWTEDVCLPRWGCLWSEGN
206	SIREYDVCLPKWGCLWEPSA
207	SPTIEWMCLPKWGCLWGDAL
208	SSGLEDICLPNWGCLWADGS
209	SVGWGDICLPVWGCLWGEGG
210	TEENWDICLPRWGCLWGDDW
211	TSGSDDICLPVWGCLWGEDS
212	TWPGDLCLPRWGCLWEAES
213	WDHELDICLPVWGCLWAEDV
214	WTESEDICLPWGCLWGPEV
215	WVPFEDVCLPRWGCLWSSYQ
216	EEDSDICLPRWGCLWNTS
217	EGYWDLCLPRWGCLWELE

218	ELGEDLCLPRWGCLWGSE
219	ETWSDVCLPRWGCLWGAS
220	GDYVDLCLPGWGCLWEDG
221	GVLDLCLPRWGCLWGPK
222	HMMDDVCLPGWGCLWASE
223	IDYTDLCLPAWGCLWELE
224	IEHEDLCLPRWGCLWAYD
225	ISEWDLCLPRWGCLWDRS
226	ISWADVCLPKWGCLWGKD
227	ISWGDCLCLPRWGCLWEGS
228	KLWDDLCLPRWGCLWSPL
229	LAWPDVCLPRWGCLWGGM
230	LNESDCLPTWGCLWGVD
231	LPEQDVCLPVWGCLWDAN
232	MAWGDVCLPRWGCLWAGG
233	NEEWDVCLPRWGCLWGGV
234	QELQDFCLPRWGCLWGVG
235	QREWDVCLPRWGCLWSDV
236	QRFWDCLPRWGCLWGGD
237	RVFTDVCLPRWGCLWDLG
238	SGWDDVCLPVWGCLWGFS
239	SSASDYCLPRWGCLWGDL
240	SWQGDCLPRWGCLWGVD
241	SYETDVCLPYWGCLWEDA
242	SYWGDVCLPRWGCLWSEA
243	TLEWDMCLPRWGCLWTEQ
244	VGEFDLCLPRWGCLWDAE
245	VTSWDVCLPRWGCLWEED
246	WLWEDLCLPKWGCLWEED
247	ALFEDVCLPVWGCLWGGE
248	ASEWDVCLPTWGCLWMEG
249	AYSADLCLPRWGCLWMSE
250	EDWEDLCLPQWGCLWEGM
251	EDWTDLCLPAWGCLWDTE
252	EEWEDLCLPRWGCLWSAE
253	EFWQDCLPNWGCLWAES
254	EGFSDLCLPRWGCLWSQE

255	ETWEDLCLPNWGCLWDLE
256	GEVNDLCLPRWGCLWEGD
257	GGEWDVCLPAWGCLWGEE
258	KDWYDCLPRWGCLWGGE
259	KLQDCLPRWGCLWDFA
260	LEEWDICLPQWGCLWREG
261	LVLPDICLPKWGCLWGDT
262	MDLADICLPKWGCLWESD
263	MVLDDICLPWGCLWSEK
264	MWSGDLCLPRWGCLWGET
265	NRMGDICLPWGCLWDGH
266	RDWEDLCLPNWGCLWELS
267	RGDWDICLPKWGCLWEGV
268	RQWEDICLPWGCLWGVG
269	RVEYDLCLPRWGCLWEPP
270	SIWSDICLPWGCLWESD
271	TDEWDICLPNWGCLWEAG
272	TEDVDFCLPLWGCLWEEP
273	VKEEDFCLPRWGCLWEAG
274	WDFEDICLPWGCLWADM
275	WEDWDVCLPRWGCLWGGG
276	YEDIDICLPWGCLWDLS
277	AGLDEDICLPWGCLWGKEA
278	AGMMGDICLPWGCLWQGEF
279	APGDWDFCLPKWGCLWDDDA
280	AQLFDDICLPWGCLWSDGY
281	ARTMGDCLPRWGCLWGASD
282	AWQDFDVCLPRWGCLWEPES
283	DTTWGDICLPWGCLWSEEA
284	EGFLGDICLPWGCLWGHQA
285	EQWLHDICLPKWGCLWDDTD
286	ETGWPDICLPWGCLWEEGE
287	FELGEDICLPWGCLWEEHN
288	GASLGDICLPWGCLWGPED
289	GEWWEDICLPWGCLWGSSS
290	GSLESDICLPWGCLWGIDE
291	GWLEEDICLPKWGCLWGADN

292	HEQWDDICLPRWGCLWGGSY
293	QRVDDICLPRWGCLWGENS
294	SVGWGICLPRWGCLWAESD
295	TLMSNDICLPRWGCLWDEPK
296	TLVLDDICLPRWGCLWDMTD
297	TWQGEDICLPRWGCLWDTEV
298	VGVFDDICLPRWGCLWEQPV
299	VPAMGDICLPRWGCLWEARN
300	VSLGDDICLPRWGCLWEPEA
301	VWIDRDICLPRWGCLWDTEN
302	WRWNEDICLPRWGCLWEEEA
303	AVSWADICLPRWGCLWERAD
304	AWLDEDICLPRWGCLWNTGV
305	FSLDEDICLPRWGCLWGAEK
306	GDLGDDICLPRWGCLWDEYP
307	GEGWSDICLPRWGCLWAEDE
308	GLMGEDICLPRWGCLWKGDI
309	GWHDRDICLPRWGCLWEQND
310	LLGGHDICLPRWGCLWGGDV
311	MRWSSDICLPRWGCLWGDEE
312	QFEWDDICLPRWGCLWEVEV
313	QGWVHDICLPRWGCLWEEGE
314	REGWPDICLPRWGCLWSETG
315	RELWGDICLPRWGCLWEHAT
316	RLELMDICLPRWGCLWDPQD
317	SGVLGDICLPRWGCLWEEAG
318	SLGLTDICLPRWGCLWEEEQ
319	SSLEQDICLPRWGCLWGQDA
320	SVLSDDICLPRWGCLWWDFFS
321	TSLLDDICLPRWGCLWYEEG
322	TSLADDICLPRWGCLWSEDG
323	VEMWHDICLPRWGCLWDSNA
324	WDLASDICLPRWGCLWEEEA
325	FITQDICLPRWGCLWGEN
326	FLWRDICLPRWGCLWSEG
327	FVHEDICLPRWGCLWGEG
328	GLGDDICLPRWGCLWGRD

329	GMFDDICLPKWGCLWGLG
330	GPGWDICLPKWGCLWGEE
331	GPWYDICLPKWGCLWDGV
332	QWDDICLPKWGCLWGDG
333	LEYEDICLPKWGCLWGGE
334	LLDEDICLPKWGCLWGVR
335	LMSPDICLPKWGCLWEGD
336	LVLGDICLPKWGCLWESD
337	MLSRDICLPKWGCLWEEE
338	MPWTDICLPKWGCLWSES
339	RLGSDICLPKWGCLWGAG
340	RLGSDICLPKWGCLWDYQ
341	SPWMDICLPKWGCLWESG
342	STFTDICLPKWGCLWELE
343	SVLSDICLPKWGCLWEES
344	TWFSDICLPKWGCLWEPG
345	VHQADICLPKWGCLWGDT
346	VLLGDICLPKWGCLWGED
347	VNWGDICLPKWGCLWGES
348	VVWSDICLPKWGCLWDKE
349	VWYKDICLPKWGCLWEAE
350	WDYGDICLPKWGCLWEEG
351	WEVQDICLPKWGCLWGDD
352	YTWRDICLPKWGCLWEGE
353	YRDYDICLPKWGCLWDER
354	AFWSDICLPKWGCLWEED
355	DWGRDICLPKWGCLWDEE
356	EAWGDICLPKWGCLWELE
357	LILSDICLPKWGCLWDDT
358	LKLEDICLPKWGCLWGES
359	LLTRDICLPKWGCLWGSD
360	LRWSDICLPKWGCLWEET
361	LYLRDICLPKWGCLWEAD
362	NWYDDICLPKWGCLWDVE
363	QDWEDICLPKWGCLWGD
364	QSWFDICLPKWGCLWGEG
365	TLLQDICLPKWGCLWESD

366	VRLMDICLPRWGCLWGEE
367	VRWEDICLPRWGCLWGEE
368	WDVADICLPRWGCLWAED
369	WHMGDICLPRWGCLWSEV
370	WKDFDICLPRWGCLWDDH
371	WLSEDICLPQWGCLWEES
372	WLSEDICLPRWGCLWAAD
373	WLSDDICLPRWGCLWDDL
374	EVREWDICLPRWGCLWENWR
375	FGQEWICLPRWGCLWGNEQ
376	IWQLEDICLPRWGCLWEDGL
377	NTPTYDICLPRWGCLWGDVP
378	QPVWSDICLPRWGCLWGEDH
379	SWYGGDICLPWGCLWSEES
380	WGMARDWCLPMWGCLWRGGG
381	WHLTDDICLPRWGCLWGDEQ
382	NWAENDICLPRWGCLWG DEN
383	SAREWDICLPTWGCLWEKDI
384	AGEWDICLPRWGCLWDVE
385	EIRWDFCLPRWGCLWDED
386	ESLGDICLPRWGCLWGSG
387	EYWGDICLPRWGCLWDWQ
388	KMWSDICLPRWGCLWEEE
389	MGTKDICLPRWGCLWAEA
390	MHEWDICLPRWGCLWESS
391	RGLHDACLPWGCLWAGS
392	RLFGDICLPRWGCLWQGE
393	SGEWDICLPRWGCLWGEG
394	SMFFDHCLPMWGCLWAEQ
395	VGEWDICLPNWGCLWERE
396	WWMADRCLPLWGCLWRGD
397	WWVRDLCLPTWGCLWSGK
398	YFDGDICLPRWGCLWGSD
399	TLFQDICLPRWGCLWEES
400	WFPKDRCLPVWGCLWERH
401	QRLMEDICLPRWGCLWEDDF
402	RLIEDICLPRWGCLWEDD

403	QRLMEDICLPRWGCLWE
404	GEWWEDICLPRWGCLWEEED
405	QRLIEDICLPRWGCLWEDDF
406	RLIEDICLPRWGCLWED
407	RLIEDICLPRWGCLWE
408	RLIEDICLPRWGCLW
409	RLIEDICLPRWGCL
410	RLIEDICLPRWGC
411	LIEDICLPRWGCLWED
412	IEDICLPRWGCLWED
413	EDICLPRWGCLWED
414	DICLPRWGCLWED
415	ICLPRWGCLWED
416	CLPRWGCLWED
417	IEDICLPRWGCLWE
418	EDICLPRWGCLW
419	DICLPRWGCL
420	ICLPRWGCLW
421	ICLPRWGC
422	GGGS
423	DXCLPXWGCLW
424	X ₄ DICLPRWGCLWX ₃
425	X ₅ DICLPRWGCLWX ₄
426	XXEMCYFPGICWMXX
427	XXDLCLRDWGCLWXX
428	도 4에 기재된 경계 가변 서열
429	도 4에 기재된 중쇄 가변 서열

[표 1]

알부민-결합 패지 패턴의 종 특이성

서열 라이브러리			패지 결합			
			토끼	인간	랫	
토끼 SA에 대해 선택됨						
27	BA	GENWCDSTLMAYDL CGQVNM	+++	-	-	
28	BB	MDELAIFYCGIW ECLMHQEQK	+++	-	-	
29	BC	DLCDVD FCFW F	+++	-	-	
30	BD	KSCSELHWL LVE ECLF	+++	-	-	
인간 SA에 대해 선택됨						
31	HA	EVRSFCTDWP AEK SCKPLRG	-	+++	-	
19	HB	RAPESFVCYWETICFERSEQ	-	++	(+)	
20	HC	EMCYFP GICWM	-	+++	++	
32	HE	CEVALDACRGGESGCC RHICELIQLC	-	(+)	-	
랫 SA에 대해 선택됨						
33	RA	RNEDPCVVL LEMGLECWEGV	-	-	+++	
34	RD	DTCDLVRLGLECWG	-	-	+++	
35	RB	QRQMVDFCLPQWGCLWGDGF	++	+	+++	
7	RC	DLCLRDWGCLW	-	-	+++	
36	RE	CGCVDVSDWDCWSECLWSHGA	-	-	+++	

[표 2]

토끼 알부민에 대해 선택된 서열				결합		
	서열	인간	토끼	랫		
라이브러리BA	<i>G E N W C D S T L M A Y D L C G Q V N M</i>	27				
BA-B44	<i>G E D W C D S T L L A F D L C G E G A R</i>	37	-	+++	-	
BA-B37	<i>G E N W C D W V L L A Y D L C G E D N T</i>	38	-	+++	-	
BA-B39	<i>M E L W C D S T L M A Y D L C G D F N M</i>	39	-	+++	-	
인간 알부민에 대해 선택된 서열						
라이브러리HA	<i>E V R S F C T D W P A E K S C K P L R G</i>	31				
HA-H74	<i>E V R S F C T D W P A H Y S C T S L Q G</i>	40	+++	-	-	
HA-H83	<i>G - R S F C M D W P A H K S C T P L M L</i>	41	+++	-	-	
HA-H73	<i>G V R T F C Q D W P A H N S C K L L R G</i>	42	+++	-	-	
HA-H76	<i>Q T R S F C A D W P R H E S C K P L R G</i>	43	+++	-	-	
HA-H84	<i>R - R T - C - D W P - H N S C K - L R G</i>	44	+++	-	-	
라이브러리HB	<i>R A P E S F V C Y W E T I C F E R S E Q</i>	19				
HB-H2	<i>R A A E S S V C Y W P G I C F D R T E Q</i>	45	+++	-	-	
HB-H8	<i>M E P S R S V C Y A E G I C F D R G E Q</i>	46	+++	-	-	
HB-H3	<i>R E P A S L V C Y F E D I C F V R A E A</i>	47	+	-	-	
HB-H6	<i>R G P D - V - C Y W P S I C F E R S M P</i>	48	+	-	-	
HB-H4	<i>L V P E R I V C Y F E S I C Y E R S E L</i>	49	+	-	-	
HB-H16	<i>R M P A S L P C Y W E T I C Y E S S E Q</i>	50	+	-	-	
HB-H18	<i>R T A E S L V C Y W P G I C F A Q S E R</i>	51	+	-	-	
HB-H1	<i>R A P E R W V C Y W E G I C F D R Y E Q</i>	52	(+)	-	-	
라이브러리HC	<i>E M C Y F P G I C W M</i>	20				
HB-H12	<i>E I C Y F P G I C W I</i>	53	++	-	-	
HB-H13	<i>E L C Y F P G I C W T</i>	54	++	-	-	
HC-H6	<i>D I C Y I P G I C W M</i>	55	++	-	-	
HC-H2	<i>K L C Y F P G I C W S</i>	56	++	-	-	
HC-H3	<i>D L C Y F P G I C W M</i>	57	++	-	-	
HC-H4	<i>G M C Y F P G I C W A</i>	58	++	-	-	
HC-H7	<i>E M C Y F P G I C W S</i>	59	++	-	-	
HC-H9	<i>E M C Y F P G I C W T</i>	60	++	-	-	
HC-H10	<i>K T C Y F P G I C W M</i>	61	++	-	-	
HC-H5	<i>K V C Y F P G I C W M</i>	62	인간	토끼	랫	

HC-H8	DVCYFPGICWM	63	++	-	-
HC-H17	EICYFPGICWM	64	++	-	-
HC-H14	ALCYFPGICWM	65	++	-	-
HC-H15	ELCYFPGICWP	66	++	-	-
HC-H20	ELCYFPGICWM	67	++	-	-
HC-H13	DMCYFPGICWL	68	++	-	-
HC-H18	DMCYFPGICFN	69	++	-	-
HC-H12	ETCYFPGICWL	70	++	-	-
HC-H11	EVCYFPGICWF	71	++	-	-
HC-H16	EVCYFPGICWE	72	++	-	-
HC-H19	EVCYFPGICWM	73	++	-	-
라이브리HBC	XXEMCYFPGICWMXX	426			
HBC-H7	LAEMCYFPGICWMSA	74	+++	-	-
HBC-H4	GGEICYFPGICRVLP	75	+++	-	-
HBC-H6	EHDMCYFPGICWIA D	76	+++	-	-
HBC-H10	VQEV CYFPGICWMQE	77	+++	-	-
HBC-H2	SREVCYYPGICWNGA	78	+++	-	-
HBC-H1	DSEVCYFPGICWSGT	79	+++	-	-
HBC-H3	GTEVCYFPGICWGGG	80	+++	-	-
HBC-H8	SYAPCYFPGICWMGN	81	+++	-	-
HBC-H17	HA EICYFPGICWTER	82	+++	-	-
HBC-H11	NDEICYFPGVCWKSG	83	+++	-	-
HBC-H18	RDTVCYFPGICWMAS	84	+++	-	-
HBC-H19	VRDMCYFPGICWKSE	85	+++	-	-
HBC-H12	ASEICYFPGICWMVE	86	+++	-	-
HBC-H13	QTELCYFPGICWNES	87	+++	-	-
HBC-H14	TTEM CYFPGICWKTE	88	+++	-	-
HBC-H15	KTEICYFPGICWMSG	89	+++	-	-
HBC-H16	Q - - C - FPG - - WV - K	90	+++	-	-
HB-H10	I VEMCYYPGICWISP	91	+++	-	-
HB-H7	SGAICYVPGICWTHA	92	+++	-	-

랫 앞부분에 대해 선택된 서열		서열			
라이브러리	RB		인간	토끼	랫
	RB-H1	Q R Q M V D F C L P Q W G C L W G D G F 35	++	+++	+++
	RB-H6	Q R H P E D I C L P R W G C L W G D D D 93	++	+++	+++
	RB-B2	N R Q M E D I C L P Q W G C L W G D D F 94	++	+++	+++
	RB-B2	Q R L M E D I C L P R W G C L W G D R F 95	++	+++	+++
	RB-B5	Q W H M E D I C L P Q W G C L W G D V L 96	++	+++	+++
	RB-B6	Q W Q M E N V C L P K W G C L W E E L D 97	++	+++	+++
	RB-B4	L W A M E D I C L P K W G C L W E D D F 98	++	+++	+++
	RB-B7	L R L M D N I C L P R W G C L W D D G F 99	++	+++	+++
	RB-B8	H S Q M E D I C L P R W G C L W G D E L 100	++	+++	+++
	RB-B11	Q W Q V M D I C L P R W G C L W A D E Y 101	++	+++	+++
	RB-B12	Q G L I G D I C L P R W G C L W G D S V 11	++	+++	+++
	RB-B16	H R L V E D I C L P R W G C L W G N D F 102	++	+++	+++
	RB-B9	Q M H M M D I C L P K W G C L W G D T S 103	(+)	+++	+++
	RB-B14	L R I F E D I C L P K W G C L W G E G F 104	(+)	+++	+++
	RB-B3	Q S Y M E D I C L P R W G C L S D D A S 105	(+)	+++	+++
	RB-B10	Q G D F W D I C L P R W G C L S G E G Y 106	-	+++	+++
	RB-B1	R W Q T E D V C L P K W G C L F G D G V 107	-	+++	+++
	RB-R8	Q G L I G D I C L P R W G C L W G D S V 11	++	+++	+++
	RB-R16	L I F M E D V C L P Q W G C L W E D G V 108	++	+++	+++
	HC-R10	Q R D M G D I C L P R W G C L W E D G V 109	++	+++	+++
	RB-R4	Q R H M M D F C L P K W G C L W G D G Y 110	-	(+)	+++
	RB-R7	Q R P I M D F C L P K W G C L W E D G F 111	-	(+)	+++
	RB-R11	E R Q M V D F C L P K W G C L W G D G F 112	-	(+)	+++
	RB-R12	Q G Y M V D F C L P R W G C L W G D A N 113	-	(+)	+++
	RB-R13	K M G R V D F C L P K W G C L W G D E L 114	-	(+)	+++
	RB-R15	Q S Q L E D F C L P K W G C L W G D G F 115	-	(+)	+++
	RB-R17	Q G G M G D F C L P Q W G C L W G E D L 116	-	(+)	+++
	RB-R5	Q R L M W E I C L P L W G C L W G D G L 117	-	-	+++
	RB-R10	Q R Q I M D F C L P H W G C L W G D G F 118	-	-	+++
	RB-R2	G R Q V V D F C L P K W G C L W E E G L 119	-	-	+++
	RB-R3	Q M Q M S D F C L P Q W G C L W G D G Y 120	-	-	+++
	RB-R9	K S R M G D F C L P E W G C L W G D E L 121	-	-	+++
	RB-R1	E R Q M E D F C L P Q W G C L W G D G V 122	-	-	+++
	RB-R14	Q R Q V V D F C L P Q W G C L W G D G S 123	-	-	+++

		서열 ID	인간	토끼	랫트
라이브러리 RC	D L C L R D W G C L W	7			
RC-R6	D I C L P E W G C L W	124	-	-	++
RC-R8	D I C L P E W G C L W	124	-	-	++
RC-R15	D I C L P E W G C L W	124	-	-	++
RC-R1	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R2	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R3	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R10	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R12	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R18	D I C L P V W G C L W	125	-	-	++
RC-R9	D L C L P E W G C L W	126	-	-	(+)
RC-R4	D L C L P K W G C L W	127	-	-	++
RC-R5	D L C L P V W G C L W	128	-	-	(+)
RC-R20	D I C L P A W G C L W	129	-	-	++
RC-R17	D I C L P D W G C L W	130	-	-	++
RC-R13	D I C L P R W G C L W	8	-	-	++
RC-R16	D I C L E R W G C L W	131	-	-	++

라이브러리 RBC	X X D L C L R D W G C L W X X	427			
RBC-R16	E W D V C L P H W G C L W D G	132	-	(+)	+++
RBC-R7	W D D I C F R D W G C L W G S	133	-	-	+++
RBC-R1	M D D I C L H H W G C L W D E	134	-	-	+++
RBC-R2	M D D L C L P N W G C L W G D	135	-	-	+++
RBC-R4	F E D F C L P N W G C L W G S	136	-	-	+++
RBC-R6	F E D L C V R W G C L W G D	137	-	-	+++
RBC-R5	W E D L C L P D W G C L W E D	138	-	-	+++
RBC-R9	S E D F C L P V W G C L W E D	139	-	-	+++
RBC-R10	D F D L C L P D W G C L W D D	140	-	-	+++
RBC-R8	N W D L C F P D W G C L W D D	141	-	-	+++
RBC-R14	E E D L C L P V W G C L W G A	142	-	-	+++
RBC-R20	E E D V C L P V W G C L W E G	143	-	-	+++
RBC-R12	M F D L C L P K W G C L W G N	144	-	-	+++
RBC-R13	E F D L C L P T W G C L W E D	145	-	-	+++
RBC-R15	M W D V C F P D W G C L W D V	146	-	-	+++
RBC-R18	E W D V C F P A W G C L W D Q	147	-	-	+++
RBC-R11	V W D L C L P Q W G C L W D E	148	-	-	+++

		서열 ID	인간	토끼	랫트
라이브러리 RD	D T C V D L V R L G L E C W G	34			
RD-R2	D T C A D L V R L G L E C W A	149	-	-	+++
RD-R7	N T C A D L V R L G L E C W A	150	-	-	+++
RD-R11	D T C D D L V Q L G L E C W A	151	-	-	+++
RD-R5	D T C E D L V R L G L E C W A	152	-	-	+++
RD-R6	D S C G D L L R L G L E C W A	153	-	-	+++
RD-R1	D T C S D L V G L G L E C W A	154	-	-	+++

[표 3]

다중 종 결합자

과지		결합			
		서열	인간	토끼	랫트
RB	QRQMVD F C L P QW G C L W G D G F	35	+	++	+++
RB-H1	QRHPED I C L P R W G C L W G D D D	93	++	+++	+++
RB-H6	NRQMED I C L P QW G C L W G D D F	94	++	+++	+++
RB-B12	QGLIGD I C L P R W G C L W G D S V	11	++	+++	+++
RB-B8	HSQMED I C L P R W G C L W G D E L	100	++	+++	+++
RB-B7	LRLMDN I C L P R W G C L W D D G F	99	++	+++	+++
RB-B5	QWHMED I C L P QW G C L W G D V L	96	++	+++	+++
RB-B6	QWQMEN V C L P K W G C L W E E L D	97	++	+++	+++
RB-B4	LWAMED I C L P K W G C L W E D D F	98	++	+++	+++
RB-B11	QWQVMD I C L P R W G C L W A D E Y	101	++	+++	+++
RB-B16	HRLVED I C L P R W G C L W G N D F	102	++	+++	+++
RB-B2	QRLMED I C L P R W G C L W G D R F	95	++	+++	+++
RB-R8	QGLIGD I C L P R W G C L W G D S V	11	++	+++	+++
RB-R16	LIFMED V C L P QW G C L W E D G V	108	++	+++	+++
HC-R10	QRDMGD I C L P R W G C L W E D G V	109	++	+++	+++

[표 4]

레트 알부민에 대해 선택된 서열

서열	경성 무작위화 라이브러리
155	X X X X X D X C L P X W G C L W X X X X
157	A A Q V G D I C L P R W G C L W S E Y A
8	A G W A A D V C L P R W G C L W E E D V
9	A S V V D D I C L P V W G C L W G E D I
160	A T M E D D I C L P R W G C L W G A E E
161	D E D F E D Y C L P P W G C L W G S S M
162	E G T W D D F C L P R W G C L W L G E R
163	E R W E G D V C L P R W G C L W G E S G
164	G D W M H D I C L P K W G C L W D E K A
165	G I E W G D T C L P K W G C L W R V E G
166	G Q Q G E D V C L P V W G C L W D T S S
167	G R Y P M D L C L P R W G C L W E D S A
168	G S A G D D L C L P R W G C L W E R G A
169	H A S D W D V C L P G W G C L W E E D D
170	L G V T H D T C L P R W G C L W D E V G
171	L V W E E D F C L P K W G C L W G A E D
172	N V G W N D I C L P R W G C L W A Q E S
173	Q G V E W D V C L P Q W G C L W T R E V
174	R L D A W D I C L P Q W G C L W E E P S
175	S E A P G D Y C L P R W G C L W A Q E K
176	T A M D E D V C L P R W G C L W G S G S
177	T E I G Q D F C L P R W G C L W V P G T
178	T L G W P D F C L P K W G C L W R E S D
179	T L S N Q D I C L P G W G C L W G G I N
180	T S T G G D L C L P R W G C L W D S S E
181	V S E M D D I C L P L W G C L W A D A P
182	V S E W E D I C L P S W G C L W E T Q D
183	V V G D G D F C L P K W G C L W D Q A R
184	V V W D D D V C L P R W G C L W E E Y G
185	W S D S D D V C L P R W G C L W G N V A
186	W V E E G D I C L P R W G C L W E S V E
187	A Q A M G D I C L P R W G C L W E A E I
188	A S D R G D L C L P Y W G C L W G P D G

서열

경성 무작위화 라이브러리

155	X	X	X	X	X	D	X	C	L	P	X	W	G	C	L	W	X	X	X	X
189	A	S	D	P	G	D	V	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	S	F
190	A	S	N	W	E	D	V	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	R	N
191	A	S	T	P	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	D	A
192	D	G	E	E	G	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	A	L	E	H
193	E	G	E	E	V	D	I	C	L	P	Q	W	G	C	L	W	G	Y	P	V
194	E	V	G	D	L	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	N	D	K
195	F	R	D	G	E	D	F	C	L	P	Q	W	G	C	L	W	A	D	T	S
196	G	D	M	V	N	D	F	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	S	E	N
197	G	R	M	G	T	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	V	E
198	H	E	W	E	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	R	D	G	D
199	K	K	V	S	G	D	I	C	L	P	I	W	G	C	L	W	D	N	D	Y
200	L	L	E	S	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	H	E	D	G
201	M	Q	A	E	S	D	F	C	L	P	H	W	G	C	L	W	D	E	G	T
202	M	Q	G	P	L	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	G	V	D
203	Q	M	P	L	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	G	R	E
204	R	E	E	W	G	D	L	C	L	P	T	W	G	C	L	W	E	T	K	K
205	R	V	W	T	E	D	V	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	G	N
206	S	I	R	E	Y	D	V	C	L	P	K	W	G	C	L	W	E	P	S	A
207	S	P	T	E	W	D	M	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	D	A	L
208	S	S	G	L	E	D	I	C	L	P	N	W	G	C	L	W	A	D	G	S
209	S	V	G	W	G	D	I	C	L	P	V	W	G	C	L	W	G	E	G	G
210	T	E	E	N	W	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	D	D	W
211	T	S	G	S	D	D	I	C	L	P	V	W	G	C	L	W	G	E	D	S
212	T	W	P	-	G	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	A	E	S
213	W	D	H	E	L	D	F	C	L	P	V	W	G	C	L	W	A	E	D	V
214	W	T	E	S	E	D	I	C	L	P	G	W	G	C	L	W	G	P	E	V
215	W	V	P	F	E	D	V	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	S	Y	Q

서열	경성 무작위화 라이브러리
156	X X X X D X C L P X W G C L W X X X
216	E E D S D I C L P R W G C L W N T S
217	E G Y W D L C L P R W G C L W E L E
218	E L G E D L C L P R W G C L W G S E
219	E T W S D V C L P R W G C L W G A S
220	G D Y V D L C L P G W G C L W E D G
221	G V L D D I C L P R W G C L W G P K
222	H M M D D V C L P G W G C L W A S E
223	I D Y T D L C L P A W G C L W E L E
224	I E H E D L C L P R W G C L W A V D
225	I S E W D L C L P R W G C L W D R S
226	I S W A D V C L P K W G C L W G K D
227	I S W G D L C L P R W G C L W E G S
228	K L W D D I C L P R W G C L W S P L
229	L A W P D V C L P R W G C L W G G M
230	L N E S D I C L P T W G C L W G V D
231	L P E Q D V C L P V W G C L W D A N
232	M A W G D V C L P R W G C L W A G G
233	N E E W D V C L P R W G C L W G G V
234	Q E L Q D F C L P R W G C L W G V G
235	Q R E W D V C L P R W G C L W S D V
236	Q R F W D T C L P R W G C L W G G D
237	R V F T D V C L P R W G C L W D L G
238	S G W D D V C L P V W G C L W G P S
239	S S A S D Y C L P R W G C L W G D L
240	S W Q G D I C L P R W G C L W G V D
241	S Y E T D V C L P Y W G C L W E D A
242	S Y W G D V C L P R W G C L W S E A
243	T L E W D M C L P R W G C L W T E Q
244	V G E F D I C L P R W G C L W D A E
245	V T S W D V C L P R W G C L W E E D
246	W L W E D L C L P K W G C L W E E D
247	A L F E D V C L P V W G C L W G G E
248	A S E W D V C L P T W G C L W M E G
249	A Y S A D I C L P R W G C L W M S E

서열	경성 무작위화 라이브러리
156	X X X X D X C L P X W G C L W X X X
250	E D W E D I C L P Q W G C L W E G M
251	E D W T D L C L P A W G C L W D T E
252	E E W E D L C L P R W G C L W S A E
253	E F W Q D I C L P N W G C L W A E S
254	E G F S D I C L P R W G C L W S Q E
255	E T W E D L C L P N W G C L W D L E
256	G E V N D F C L P R W G C L W E G D
257	G G E W D V C L P A W G C L W G E E
258	K D W Y D I C L P R W G C L W G G E
259	K L G Q D I C L P R W G C L W D F A
260	L E E W D I C L P Q W G C L W R E G
261	L V L P D I C L P K W G C L W G D T
262	M D L A D I C L P K W G C L W E S D
263	M V L D D I C L P R W G C L W S E K
264	M W S G D L C L P R W G C L W G E T
265	N R M G D I C L P R W G C L W D G H
266	R D W E D L C L P N W G C L W E L S
267	R G D W D L C L P K W G C L W E G V
268	R Q W E D I C L P R W G C L W G V G
269	R V E Y D L C L P R W G C L W E P P
270	S I W S D I C L P R W G C L W E S D
271	T D E W D I C L P N W G C L W E A G
272	T E D V D F C L P L W G C L W E E P
273	V K E E D F C L P R W G C L W E A G
274	W D F E D I C L P R W G C L W A D M
275	W E D W D V C L P R W G C L W G G G
276	Y E D I D I C L P R W G C L W D L S

[표 5]

토끼 알부민에 대해 선택된 서열

서열	경성 무작위화 라이브러리																			
155	X	X	X	X	X	D	X	C	L	P	X	W	G	C	L	W	X	X	X	X
277	A	G	L	D	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	K	E	A
278	A	G	M	M	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	Q	G	E	P
279	A	P	G	D	W	D	F	C	L	P	K	W	G	C	L	W	D	D	D	A
280	A	Q	L	F	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	D	G	Y
281	A	R	T	M	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	A	S	D
282	A	W	Q	D	F	D	V	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	P	E	S
283	D	T	T	W	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	E	A
284	E	G	F	L	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	H	Q	A
285	E	Q	W	L	H	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	D	D	T	D
286	E	T	G	W	P	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	G	E
287	F	E	L	G	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	H	N
288	G	A	S	L	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	P	E	D
289	G	E	W	W	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	S	S	S
290	G	S	L	E	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	I	D	E
291	G	W	L	E	E	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	A	D	N
292	H	E	Q	W	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	G	S	Y
293	Q	R	V	D	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	N	S
294	S	V	G	W	G	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	A	E	S	D
295	T	L	M	S	N	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	E	P	K
296	T	L	V	L	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	M	T	D
297	T	W	Q	G	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	T	E	V
298	V	G	V	F	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	Q	P	V
299	V	P	A	M	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	A	R	N
300	V	S	L	G	D	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	E	P	E	A
301	V	W	I	D	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	T	E	N
302	W	R	W	N	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	E	A
303	A	V	S	W	A	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	R	A	D
304	A	W	L	D	E	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	N	T	G	V
305	F	S	L	D	E	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	A	E	K
306	G	D	L	G	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	E	Y	P
307	G	E	G	W	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	A	E	D	E
308	G	L	M	G	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	K	G	D	I

155	X	X	X	X	X	D	X	C	L	P	X	W	G	C	L	W	X	X	X	X
309	G	W	H	D	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	Q	N	D
310	L	L	G	G	H	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	G	D	V
311	M	R	W	S	S	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	D	E	E
312	Q	F	E	W	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	V	E	V
313	Q	G	W	W	H	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	G	E
314	R	E	G	W	P	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	T	G
315	R	E	L	W	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	H	A	T
316	R	L	E	L	M	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	P	Q	D
317	S	G	V	L	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	A	G
318	S	L	G	L	T	D	L	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	E	Q
319	S	S	L	E	Q	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	Q	D	A
320	S	V	L	S	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	W	D	F	S
321	T	S	L	L	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	Y	E	E	G
322	T	S	L	A	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	D	G
323	V	E	M	W	H	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	S	N	A
324	W	D	L	A	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	E	A
325		F	I	T	Q	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	N	
326		F	L	W	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	G	
327		F	V	H	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	G	
328		G	L	G	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	R	D	
329		G	M	F	D	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	L	G	
330		G	P	G	W	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	E	
331		G	P	W	Y	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	G	V	
332		G	W	D	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	D	G	
333		L	E	Y	E	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	G	E	
334		L	L	D	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	V	R	
335		L	M	S	P	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	E	G	D	
336		L	V	L	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	S	D	
337		M	L	S	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	E	
338		M	P	W	T	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	S	
339		R	L	G	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	A	G	
340		R	L	G	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	Y	Q	
341		S	P	W	M	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	S	G	
342		S	T	F	T	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	L	E	
343		S	V	L	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	S	
344		T	W	F	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	P	G	
345		V	H	Q	A	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	D	T	

155	X	X	X	X	X	D	X	C	L	P	X	W	G	C	L	W	X	X	X	X
346	V	L	L	G	D	I	C	L	P	L	W	G	C	L	W	G	E	D		
347	V	N	W	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	S		
348	V	V	W	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	K	E		
349	V	W	Y	K	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	A	E		
350	W	D	Y	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	G		
351	W	E	V	Q	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	D	D		
352	Y	I	W	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	G	E		
353	Y	R	D	Y	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	E	R		
354	A	F	W	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	D		
355	D	W	G	R	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	E	E		
356	E	A	W	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	L	E		
357	L	I	L	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	D	T		
358	L	K	L	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	S		
359	L	L	T	R	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	S	D		
360	L	R	W	S	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	E	T		
361	L	Y	L	R	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	E	A	D		
362	N	W	Y	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	V	E		
363	Q	D	W	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	D	-		
364	Q	S	W	P	D	I	C	L	P	K	W	G	C	L	W	G	E	G		
365	T	L	L	Q	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	E	S	D		
366	V	R	L	M	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	E		
367	V	R	W	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	G	E	E		
368	W	D	V	A	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	A	E	D		
369	W	H	M	G	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	S	E	V		
370	W	K	D	F	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	D	H		
371	W	L	S	E	D	I	C	L	P	Q	W	G	C	L	W	E	E	S		
372	W	L	S	E	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	A	A	D		
373	W	L	S	D	D	I	C	L	P	R	W	G	C	L	W	D	D	L		

[표 6]

인간 알부민에 대해 선택된 서열

서열	정성 무작위화 라이브러리
155	X X X X X D X C L P X W G C L W X X X X
374	E V R E W D I C L P R W G C L W E N W R
375	F G Q E W D I C L P R W G C L W G N E Q
376	I W Q L E D I C L P R W G C L W E D G L
377	N T P T Y D I C L P R W G C L W G D V P
378	Q P V W S D I C L P R W G C L W G E D H
379	S W Y G G D I C L P - W G C L W S E E S
380	W G M A R D W C L P M W G C L W R G G G
381	W H L T D D I C L P R W G C L W G D E Q
382	N W A E N D I C L P R W G C L W G D E N
383	S A R E W D I C L P T W G C L W E K D I
156	X X X X D X C L P X W G C L W X X X
384	A G E W D I C L P R W G C L W D V E
385	E I R W D F C L P R W G C L W D E D
386	E S L G D I C L P R W G C L W G S G
387	E Y W G D I C L P R W G C L W D W Q
388	K M W S D I C L P R W G C L W E E E
389	M G T K D I C L P R W G C L W A E A
390	M H E W D I C L P R W G C L W E S S
391	R G L H D A C L P W W G C L W A G S
392	R L F G D I C L P R W G C L W Q G E
393	S G E W D I C L P R W G C L W G E G
394	S M F F D H C L P M W G C L W A E Q
395	V G E W D I C L P N W G C L W E R E
396	W W M A D R C L P L W G C L W R G D
397	W W V R D L C L P T W G C L W S G K
398	Y F D G D I C L P R W G C L W G S D
399	T L F Q D I C L P R W G C L W E E S
400	W F P K D R C L P V W G C L W E R H

[표 7]

다중 중 알부민에 결합하는 펩티드

펩티드	서열	IC ₅₀ (nM)
		토끼 래트 마우스
SA02	7 D L C L R D W G C L W -n	
SA04	8 D I C L P R W G C L W -n	8543 787 40
SA05	16 M E D I C L P R W G C L W E D -n	804 161 6
SA06	401 Q R L M E D I C L P R W G C L W E D D F -n	128 68 8
SA07	11 Q G L I G D I C L P R W G C L W G D S V -n	30 35 6
SA08	12 Ac Q G L I G D I C L P R W G C L W G D S V K -n	63 68 10
SA09	13 Ac E D I C L P R W G C L W E D D -n	1687 258 6
SA10	14 Ac R L M E D I C L P R W G C L W E D D -n	86 77 4
SA11	15 Ac M E D I C L P R W G C L W E D D -n	1213 232 17
SA12	16 Ac M E D I C L P R W G C L W E D -n	1765 205 13
SA13	17 Ac R L M E D I C L A R W G C L W E D D -n	3200 2480 188
D3H44-	401	
L	Q R L M E D I C L P R W G C L W E D D F -n	241
D3H44-	401	
Is	Q R L M E D I C L P R W G C L W E D D F -n	75

[표 8]

표면 플라즈몬 공명법					펩티드 경쟁		
Kd (nM)					IC ₅₀ (nM)		
HuSA	BuSA	RSA	SA	ID	서열	BuSA	MuSA
467±47	320±22	266±6	21	402	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCLWEDD _{OH2}	270±110	7±2
803±82	143±5	229±9	06	403	QRLMEDICLPRWGCLWE	130±50	6±2
858±59	108±	158±3	08	11	_{Ac} -QGLIGDICLPRWGCLWGDSVK _{OH2}	51±11	12±2
878±58	65±3	150±5	15	404	GEWWEDICLPRWGCLWEED-NH ₂	13±2	5±1

[표 9]

펩티드	서열	서열	RSA IC ₅₀ (nM)
SA20	405	_{Ac} -QRLIEDICLPRWGCLWEDDF _{OH2}	260
SA21	402	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCLWEDD _{OH2}	270±110
SA22	406	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCLWED _{OH2}	430±70
SA29	407	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCLWE _{OH2}	400±90
SA31	408	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCLW _{OH2}	200
SA33	409	_{Ac} -RLIEDICLPRWGCL _{OH2}	4310±2770
SA35	410	_{Ac} -RLIEDICLPRWG _{OH2}	>250000
SA23	411	_{Ac} -LIEDICLPRWGCLWED _{OH2}	360±140
SA24	412	_{Ac} -IEDICLPRWGCLWED _{OH2}	1380±410
SA25	413	_{Ac} -EDICLPRWGCLWED _{OH2}	2730±1300
SA26	414	_{Ac} -DICLPRWGCLWED _{OH2}	3120±660
SA27	415	_{Ac} -ICLPRWGCLWED _{OH2}	86700±21800
SA28	416	_{Ac} -CLPRWGCLWED _{OH2}	>400000
SA30	417	_{Ac} -IEDICLPRWGCLWE _{OH2}	1800±590
SA32	418	_{Ac} -EDICLPRWGCLW _{OH2}	2170±520
SA04	8	_{Ac} -DICLPRWGCLW _{OH2}	8540±4620
SA34	419	_{Ac} -DICLPRWGCL _{OH2}	28210±6500
SA19	419	_{Ac} -DICLPRWGCL _{OH2}	24510±2100
SA18	420	_{Ac} -ICLPRWGCLW _{OH2}	124900
SA36	421	_{Ac} -ICLPRWG _{OH2}	>250000

[표 10]

Kd (에비인큐베이션한 용액 결합) ELISA 분석

분자	EC50 직접 결합 ELISA	Kd 용액상 결합	비아코어에 의한 Kd
토끼 SA			
4D5Fab-H	25 nM	36 nM	150 nM
4D5Fab-H4	~500 nM	444 nM	500 nM
4D5Fab-H8	~500 nM	247 nM	710 nM
4D5Fab-H10	>2 μ M	1065 nM	
4D5Fab-H11	>2 μ M	1110 nM	
랫트 SA			
4D5Fab-H	65 pM	92 nM	20 nM
4D5Fab-H4	75 pM	149 nM	40 nM
4D5Fab-H8	45 pM	145 nM	40 nM
4D5Fab-H10	8,000 pM	493 nM	
4D5Fab-H11	> 1 μ M	> 2 μ M	
마우스 SA			
4D5Fab-H	70 pM	44 nM	20 nM
4D5Fab-H4	77 pM	52 nM	30 nM
4D5Fab-H8	43 pM	41 nM	30 nM
4D5Fab-H10	14,520 pM	2,500 nM	
4D5Fab-H11	> 1 μ M	1,250 nM	

도면의 간단한 설명

도 1은 대조군 비히클 (원), 헤르셉틴(Herceptin)(등록상표)-vc-Pab-MMAE (정사각형), Ab.Fab4D5-H-vc-PAB-MMAE (마름모), Fab3D4-vc-PAB-MMAE (삼각형) 및 Ab.Fab대조군-vc-PAB-MMAE (빈 원)의 주사 후 시간 경과에 따른 종양 부피를 나타낸다.

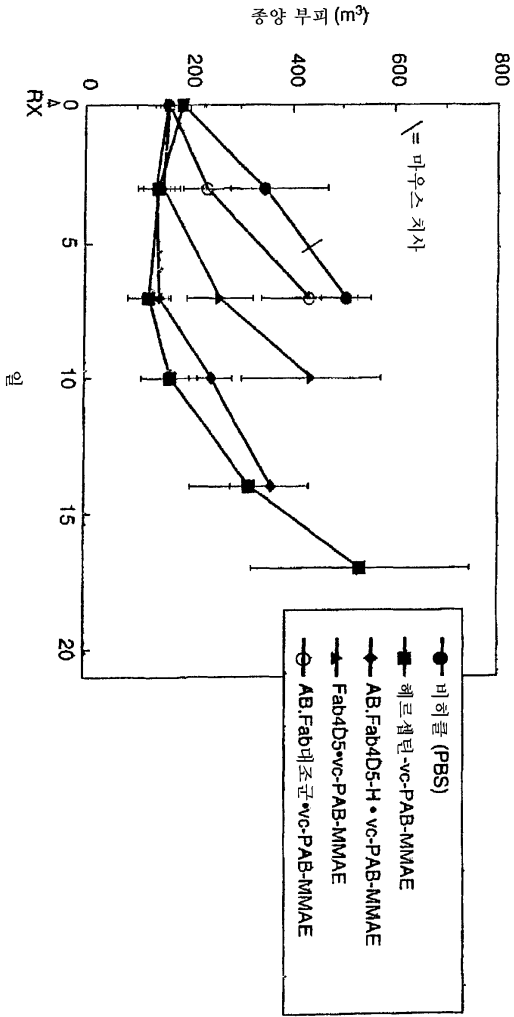
도 2는 헤르셉틴(등록상표)-vc-MMAE (정사각형), 헤르셉틴(등록상표)-F(ab')₂4D5-vc-MMAE (십자), 유리 MMAE (원)의 투여 후 체중의 군 변화를 나타낸다.

도 3은 헤르셉틴(등록상표)-vc-MMAE (마름모), Fab4D5-vc-MMAE (삼각형), AB.Fab4D5-H-vc-MMAE (원) 및 PBS (정사각형)의 투여 후 체중의 군 변화를 나타낸다.

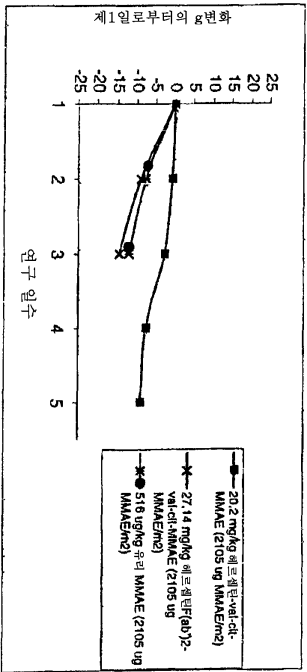
도 4는 항-HER2 항체의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열 [서열 428] 및 인간화 항-HER2 항체의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열 [서열 429]을 나타낸다.

도면

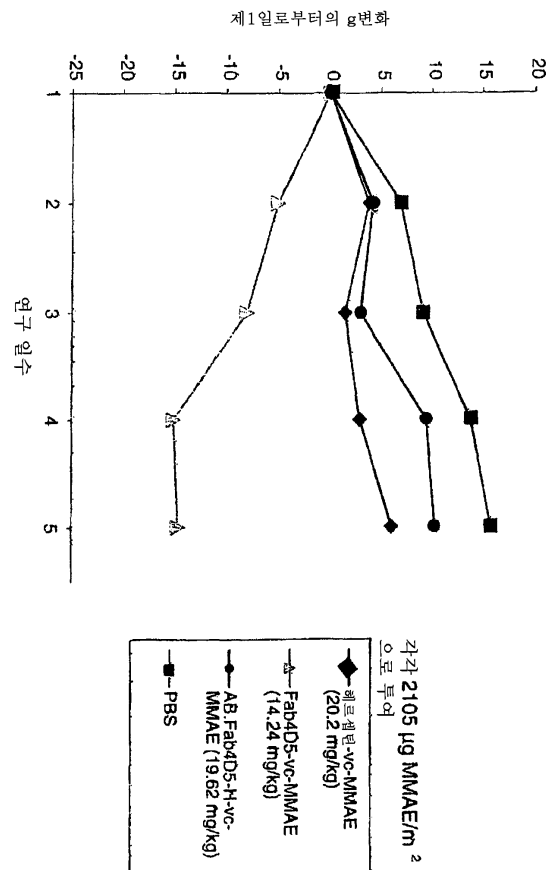
도면1



도면2



도면3



도면4

경쇄 가변 영역(VL)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTA
VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG
SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT
FGQGTKVEIK (서열 248)

중쇄 가변 영역(VH)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT
YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV
KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS
RWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSS (서열 249)

서열목록

<110> GENENTECH INC.

<120> THERAPEUTIC AGENTS WITH DECREASED TOXICITY

<130> P2182R1 PCT

<140> PCT/US2005/033952

<141> 2005-09-22

<150> US 60/616,507

<151> 2004-10-05

<150> US 60/641,534

<151> 2005-01-05

<160> 429

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7-9

<223> Unknown amino acid

<400> 1

Phe	Cys	Xaa	Asp	Trp	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Cys
				5					10	

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 4-6

<223> Unknown amino acid

<400> 2

Val	Cys	Tyr	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Cys	Phe
						5		

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<220>
<221> Unsure
<222> 3
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 6
<223> Unknown amino acid

<400> 3
Cys Tyr Xaa Pro Gly Xaa Cys
5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<220>
<221> Unsure
<222> 2
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 6
<223> Unknown amino acid

<400> 4
Asp Xaa Cys Leu Pro Xaa Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<220>
<221> Unsure
<222> 4-5
<223> Unknown amino acid

$\langle 220 \rangle$

<221> Unsure

<222> 7

<223> Unknown amino acid

 $\langle 220 \rangle$

<221> Unsure

<222> 9

<223> Unknown amino acid

<400> 5

Trp Cys Asp Xaa Xaa Leu Xaa Ala Xaa Asp Leu Cys
5 10

 $\langle 210 \rangle$ 6 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

 $\langle 220 \rangle$

<221> Unsure

<222> 4

<223> Unknown amino acid

 $\langle 400 \rangle$ 6

Asp Leu Val Xaa Leu Gly Leu Glu Cys Trp
5 10

<210> 7

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

 $\langle 400 \rangle$ 7

Asp Leu Cys Leu Arg Asp Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

 $\langle 210 \rangle$ 8

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 8

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 9

Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 10

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Glu
20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 11

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Ser Val
20

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 12

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Ser Val Lys
20

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 13

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Asp
1 5 10 15

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 14

Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 15

Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

Asp

<210> 16

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 16
 Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
 1 5 10 15

<210> 17
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 17
 Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Ala Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 18
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 18
 Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Arg Trp Pro Ala Glu Lys Ser Cys
 1 5 10 15

Lys Pro Leu Arg Gly
 20

<210> 19
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 19
 Arg Ala Pro Glu Ser Phe Val Cys Tyr Trp Glu Thr Ile Cys Phe
 1 5 10 15

Glu Arg Ser Glu Gln
20

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 20

Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 2-3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 6-9

<223> Unknown amino acid

<400> 21

Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
5 10

<210> 22

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1-4

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure
 <222> 6-7
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 10-13
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 15-18
 <223> Unknown amino acid

<400> 22
 Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa

<210> 23
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<220>
 <221> Unsure
 <222> 2-7
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 9-14
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 17-19
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 21-26
 <223> Unknown amino acid

<400> 23
 Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
 1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3-5

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7-12

<223> Unknown amino acid

<400> 24

Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
5 10

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3-7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 9-12

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-17

<223> Unknown amino acid

<400> 25

Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys Cys

<210> 26

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 4-10

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 12-14

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 16-21

<223> Unknown amino acid

<400> 26

Cys	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
1			5					10						15

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
					20

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 27

Gly	Glu	Asn	Trp	Cys	Asp	Ser	Thr	Leu	Met	Ala	Tyr	Asp	Leu	Cys
1				5					10					15

Gly Gln Val Asn Met

20

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 28

Met	Asp	Glu	Leu	Ala	Phe	Tyr	Cys	Gly	Ile	Trp	Glu	Cys	Leu	Met
1				5					10				15	

His	Gln	Glu	Gln	Lys
				20

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 29

Asp	Leu	Cys	Asp	Val	Asp	Phe	Cys	Trp	Phe
			5					10	

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 30

Lys	Ser	Cys	Ser	Glu	Leu	His	Trp	Leu	Leu	Val	Glu	Glu	Cys	Leu
1				5				10					15	

Phe

<210> 31

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 31

Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Asp Trp Pro Ala Glu Lys Ser Cys
 1 5 10 15
 Lys Pro Leu Arg Gly
 20

<210> 32

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 32

Cys Glu Val Ala Leu Asp Ala Cys Arg Gly Gly Glu Ser Gly Cys
 1 5 10 15
 Cys Arg His Ile Cys Glu Leu Ile Arg Gln Leu Cys
 20 25

<210> 33

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 33

Arg Asn Glu Asp Pro Cys Val Val Leu Leu Glu Met Gly Leu Glu
 1 5 10 15
 Cys Trp Glu Gly Val
 20

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 34

Asp Thr Cys Val Asp Leu Val Arg Leu Gly Leu Glu Cys Trp Gly
 1 5 10 15

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 35

Gln	Arg	Gln	Met	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Gly	Phe										
				20										

<210> 36

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 36

Cys	Gly	Cys	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Trp	Asp	Cys	Trp	Ser	Glu	Cys
1				5					10					15
Leu	Trp	Ser	His	Gly	Ala									
				20										

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 37

Gly	Glu	Asp	Trp	Cys	Asp	Ser	Thr	Leu	Leu	Ala	Phe	Asp	Leu	Cys
1				5					10					15
Gly	Glu	Gly	Ala	Arg										
				20										

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 38

Gly	Glu	Asn	Trp	Cys	Asp	Trp	Val	Leu	Leu	Ala	Tyr	Asp	Leu	Cys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Gly Glu Asp Asn Thr
20

<210> 39
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 39
Met Glu Leu Trp Cys Asp Ser Thr Leu Met Ala Tyr Asp Leu Cys
1 5 10 15

Gly Asp Phe Asn Met
20

<210> 40
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 40
Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Asp Trp Pro Ala His Tyr Ser Cys
1 5 10 15

Thr Ser Leu Gln Gly
20

<210> 41
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 41
Gly Arg Ser Phe Cys Met Asp Trp Pro Ala His Lys Ser Cys Thr
1 5 10 15

Pro Leu Met Leu

<210> 42
<211> 20
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 42

Gly	Val	Arg	Thr	Phe	Cys	Gln	Asp	Trp	Pro	Ala	His	Asn	Ser	Cys
1				5				10					15	
Lys	Leu	Leu	Arg	Gly										
				20										

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 43

Gln	Thr	Arg	Ser	Phe	Cys	Ala	Asp	Trp	Pro	Arg	His	Glu	Ser	Cys
1				5				10					15	
Lys	Pro	Leu	Arg	Gly										
				20										

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 44

Arg	Arg	Thr	Cys	Asp	Trp	Pro	His	Asn	Ser	Cys	Lys	Leu	Arg	Gly
1				5				10					15	

<210> 45

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 45

Arg	Ala	Ala	Glu	Ser	Ser	Val	Cys	Tyr	Trp	Pro	Gly	Ile	Cys	Phe
1				5				10					15	
Asp	Arg	Thr	Glu	Gln										

20

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 46

Met	Glu	Pro	Ser	Arg	Ser	Val	Cys	Tyr	Ala	Glu	Gly	Ile	Cys	Phe
1					5					10				15

Asp	Arg	Gly	Glu	Gln
				20

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 47

Arg	Glu	Pro	Ala	Ser	Leu	Val	Cys	Tyr	Phe	Glu	Asp	Ile	Cys	Phe
1					5					10				15

Val	Arg	Ala	Glu	Ala
				20

<210> 48

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 48

Arg	Gly	Pro	Asp	Val	Cys	Tyr	Trp	Pro	Ser	Ile	Cys	Phe	Glu	Arg
1					5					10				15

Ser	Met	Pro
-----	-----	-----

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 49

Leu Val Pro Glu Arg Ile Val Cys Tyr Phe Glu Ser Ile Cys Tyr
1 5 10 15

Glu Arg Ser Glu Leu
20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 50

Arg Met Pro Ala Ser Leu Pro Cys Tyr Trp Glu Thr Ile Cys Tyr
1 5 10 15

Glu Ser Ser Glu Gln
20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 51

Arg Thr Ala Glu Ser Leu Val Cys Tyr Trp Pro Gly Ile Cys Phe
1 5 10 15

Ala Gln Ser Glu Arg
20

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 52

Arg Ala Pro Glu Arg Trp Val Cys Tyr Trp Glu Gly Ile Cys Phe
1 5 10 15

Asp Arg Tyr Glu Gln

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 53

Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Ile
5 10

<210> 54

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 54

Glu Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Thr
5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 55

Asp Ile Cys Tyr Ile Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 56

Lys Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Ser
5 10

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 57

Asp	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met
					5				10	

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 58

Gly	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ala
					5				10	

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 59

Glu	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ser
					5				10	

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 60

Glu	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Thr
					5				10	

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 61
 Lys Thr Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 62
 Lys Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 63
 Asp Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 64
 Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 65
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 65
 Ala Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 66

Glu	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Pro
					5				10	

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 67

Glu	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met
					5				10	

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 68

Asp	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Leu
					5				10	

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 69

Asp	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Phe	Asn
					5				10	

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 70

Glu	Thr	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Leu
					5				10	

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 71

Glu	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Phe
					5				10	

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 72

Glu	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Glu
					5				10	

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 73

Glu	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met
					5				10	

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 74

Leu Ala Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Ser Ala
1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 75

Gly Gly Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Arg Val Leu Pro
1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 76

Glu His Asp Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Ile Ala Asp
1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 77

Val Gln Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Gln Glu
1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 78

Ser Arg Glu Val Cys Tyr Tyr Pro Gly Ile Cys Trp Asn Gly Ala
1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 79

Asp	Ser	Glu	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ser	Gly	Thr
1				5					10					15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 80

Gly	Thr	Glu	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Gly	Gly	Gly
1				5					10					15

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 81

Ser	Tyr	Ala	Pro	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met	Gly	Asn
1				5					10					15

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 82

His	Ala	Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Thr	Glu	Arg
1				5					10					15

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 83

Asn	Asp	Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Val	Cys	Trp	Lys	Ser	Gly
1				5					10					15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 84

Arg	Asp	Thr	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met	Ala	Ser
1				5					10					15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 85

Val	Arg	Asp	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Lys	Ser	Glu
1				5					10					15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 86

Ala	Ser	Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met	Val	Glu
1				5					10					15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 87

Gln Thr Glu Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Asn Glu Ser
1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 88

Thr Thr Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Lys Thr Glu
1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 89

Lys Thr Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Ser Gly
1 5 10 15

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 90

Gln Cys Phe Pro Gly Trp Val Lys
5

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 91

Ile Val Glu Met Cys Tyr Tyr Pro Gly Ile Cys Trp Ile Ser Pro
1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 92

Ser	Gly	Ala	Ile	Cys	Tyr	Val	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Thr	His	Ala
1				5					10					15

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 93

Gln	Arg	His	Pro	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Gly	Asp	Asp	Asp
			20	

<210> 94

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 94

Asn	Arg	Gln	Met	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Gly	Asp	Asp	Phe
			20	

<210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 95

Gln	Arg	Leu	Met	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Trp Gly Asp Arg Phe
20

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 96

Gln Trp His Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Val Leu
20

<210> 97

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 97

Gln Trp Gln Met Glu Asn Val Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Leu Asp
20

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 98

Leu Trp Ala Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 99

Leu Arg Leu Met Asp Asn Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asp Gly Phe
20

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 100

His Ser Gln Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Leu
20

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 101

Gln Trp Gln Val Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Glu Tyr
20

<210> 102

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 102

His Arg Leu Val Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu

1 5 10 15

Trp Gly Asn Asp Phe
20

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 103

Gln Met His Met Met Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Thr Ser
20

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 104

Leu Arg Ile Phe Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Gly Phe
20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 105

Gln Ser Tyr Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Ser Asp Asp Ala Ser
20

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 106

Gln	Gly	Asp	Phe	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Ser	Gly	Glu	Gly	Tyr										
				20										

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 107

Arg	Trp	Gln	Thr	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Phe	Gly	Asp	Gly	Val										
				20										

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 108

Leu	Ile	Phe	Met	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Asp	Gly	Val										
				20										

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 109

Gln	Arg	Asp	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Trp Glu Asp Gly Val
20

<210> 110
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 110
Gln Arg His Met Met Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Tyr
20

<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 111
Gln Arg Pro Ile Met Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Gly Phe
20

<210> 112
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 112
Glu Arg Gln Met Val Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Phe
20

<210> 113
<211> 20
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 113

Gln	Gly	Tyr	Met	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Ala	Asn										
					20									

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 114

Lys	Met	Gly	Arg	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Glu	Leu										
					20									

<210> 115

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 115

Gln	Ser	Gln	Leu	Glu	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Gly	Phe										
					20									

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 116

Gln	Gly	Gly	Met	Gly	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Trp Gly Glu Asp Leu
20

<210> 117
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 117
Gln Arg Leu Met Trp Glu Ile Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Leu
20

<210> 118
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 118
Gln Arg Gln Ile Met Asp Phe Cys Leu Pro His Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Phe
20

<210> 119
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 119
Gly Arg Gln Val Val Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Gly Leu
20

<210> 120
<211> 20
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 120

Gln	Met	Gln	Met	Ser	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Gly	Tyr										
				20										

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 121

Lys	Ser	Arg	Met	Gly	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Glu	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Glu	Leu										
				20										

<210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 122

Glu	Arg	Gln	Met	Glu	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Gly	Val										
				20										

<210> 123

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 123

Gln	Arg	Gln	Val	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

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

Trp Gly Asp Gly Ser
20

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 124
Asp Ile Cys Leu Pro Glu Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 125
Asp Ile Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 126
Asp Leu Cys Leu Pro Glu Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<400> 127
Asp Leu Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 128

Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
				5					10	

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 129

Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
				5					10	

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 130

Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
				5					10	

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 131

Asp	Ile	Cys	Leu	Glu	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
				5					10	

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 132

Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	His	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Gly
1				5					10					15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 133

Trp	Asp	Asp	Ile	Cys	Phe	Arg	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Ser
1				5					10					15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 134

Met	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	His	His	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Glu
1				5					10					15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 135

Met	Asp	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Asn	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Asp
1				5					10					15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 136

Phe Glu Asp Phe Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp Gly Ser
1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 137

Phe Glu Asp Leu Cys Val Val Arg Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 138

Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asp Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 139

Ser Glu Asp Phe Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 140

Asp Phe Asp Leu Cys Leu Pro Asp Trp Gly Cys Leu Trp Asp Asp
1 5 10 15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 141

Asn	Trp	Asp	Leu	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Asp
1				5					10					15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 142

Glu	Glu	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Ala
1				5					10					15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 143

Glu	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Gly
1				5					10					15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 144

Met	Phe	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Asn
1				5					10					15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 145

Glu	Phe	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Asp
1				5					10					15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 146

Met	Trp	Asp	Val	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 147

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 147

Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Phe	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Gln
1				5					10					15

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 148

Val	Trp	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Glu
1				5					10					15

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 149

Asp	Thr	Cys	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 150

Asn	Thr	Cys	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 151

Asp	Thr	Cys	Asp	Asp	Leu	Val	Gln	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 152

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 152

Asp	Thr	Cys	Glu	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 153

Asp	Ser	Cys	Gly	Asp	Leu	Leu	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 154

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 154

Asp	Thr	Cys	Ser	Asp	Leu	Val	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5				10					15	

<210> 155

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 155

Xaa	Asp	Xaa	Cys	Leu	Pro	Xaa	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Xaa
				5				10				

<210> 156

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 156

Xaa	Asp	Xaa	Cys	Leu	Pro	Xaa	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Xaa
				5					10			

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 157

Ala	Ala	Gln	Val	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Ser	Glu	Tyr	Ala										
					20									

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 158

Ala	Gly	Trp	Ala	Ala	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Glu	Glu	Asp	Val										

20

<210> 159

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 159

Ala	Ser	Val	Val	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Glu	Asp	Ile										
				20										

<210> 160

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 160

Ala	Thr	Met	Glu	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Ala	Glu	Glu										
				20										

<210> 161

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 161

Asp	Glu	Asp	Phe	Glu	Asp	Tyr	Cys	Leu	Pro	Pro	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Ser	Ser	Met										
				20										

<210> 162

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 162

Glu	Gly	Thr	Trp	Asp	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Leu	Gly	Glu	Arg										
				20										

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 163

Glu	Arg	Trp	Glu	Gly	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Glu	Ser	Gly										
				20										

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 164

Gly	Asp	Trp	Met	His	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Asp	Glu	Lys	Ala										
				20										

<210> 165

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 165

Gly	Ile	Glu	Trp	Gly	Asp	Thr	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Arg	Val	Glu	Gly										

20

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 166

Gly Gln Gln Gly Glu Asp Val Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Thr Ser Ser
20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 167

Gly Arg Tyr Pro Met Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Ser Ala
20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 168

Gly Ser Ala Gly Asp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Arg Gly Ala
20

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 169

His Ala Ser Asp Trp Asp Val Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Asp Asp
20

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 170

Leu Gly Val Thr His Asp Thr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Glu Val Gly
20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 171

Leu Val Trp Glu Glu Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ala Glu Asp
20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 172

Asn Val Gly Trp Asn Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Gln Glu Ser

20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 173

Gln	Gly	Val	Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Thr	Arg	Glu	Val
				20

<210> 174

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 174

Arg	Leu	Asp	Ala	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Glu	Glu	Pro	Ser
				20

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 175

Ser	Glu	Ala	Pro	Gly	Asp	Tyr	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Ala	Gln	Glu	Lys
				20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 176

Thr Ala Met Asp Glu Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Ser
20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 177

Thr Glu Ile Gly Gln Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Val Pro Gly Thr
20

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 178

Thr Leu Gly Trp Pro Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Glu Ser Asp
20

<210> 179

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 179

Thr Leu Ser Asn Gln Asp Ile Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Ile Asn

20

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 180

Thr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Ser Ser Glu
20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 181

Val Ser Glu Met Asp Asp Ile Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Ala Pro
20

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 182

Val Ser Glu Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Ser Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Thr Gln Asp
20

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 183

Val	Val	Gly	Asp	Gly	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Asp	Gln	Ala	Arg										
					20									

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 184

Val	Val	Trp	Asp	Asp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Glu	Glu	Tyr	Gly										
					20									

<210> 185

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 185

Trp	Ser	Asp	Ser	Asp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asn	Val	Ala										
					20									

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 186

Trp	Val	Glu	Glu	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Glu	Ser	Val	Glu										

20

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 187

Ala Gln Ala Met Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Ala Glu Ile
20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 188

Ala Ser Asp Arg Gly Asp Leu Cys Leu Pro Tyr Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Pro Asp Gly
20

<210> 189

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 189

Ala Ser Asp Pro Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Ser Phe
20

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 190

Ala Ser Asn Trp Glu Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Arg Asn
20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 191

Ala Ser Thr Pro Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Asp Ala
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 192

Asp Gly Glu Glu Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Leu Glu His
20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 193

Glu Gly Glu Glu Val Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Tyr Pro Val

20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 194

Glu Val Gly Asp Leu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Asp Lys
20

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 195

Phe Arg Asp Gly Glu Asp Phe Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Thr Ser
20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 196

Gly Asp Met Val Asn Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Glu Asn
20

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 197

Gly Arg Met Gly Thr Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Val Glu
20

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 198

His Glu Trp Glu Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Asp Gly Asp
20

<210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 199

Lys Lys Val Ser Gly Asp Ile Cys Leu Pro Ile Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asn Asp Tyr
20

<210> 200

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 200

Leu Leu Glu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp His Glu Asp Gly

20

<210> 201
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 201
 Met Gln Ala Glu Ser Asp Phe Cys Leu Pro His Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Asp Glu Gly Thr
 20

<210> 202
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 202
 Met Gln Gly Pro Leu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Gly Gly Val Asp
 20

<210> 203
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 203
 Gln Met Pro Leu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Glu Gly Arg Glu
 20

<210> 204
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 204

Arg Glu Glu Trp Gly Asp Leu Cys Leu Pro Thr Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Thr Lys Lys
20

<210> 205

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 205

Arg Val Trp Thr Glu Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Gly Asn
20

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 206

Ser Ile Arg Glu Tyr Asp Val Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Pro Ser Ala
20

<210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 207

Ser Pro Thr Glu Trp Asp Met Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Ala Leu

20

<210> 208

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 208

Ser Ser Gly Leu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Gly Ser
20

<210> 209

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 209

Ser Val Gly Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Gly Gly
20

<210> 210

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 210

Thr Glu Glu Asn Trp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Asp Trp
20

<210> 211

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 211

Thr Ser Gly Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Asp Ser
20

<210> 212

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 212

Thr Trp Pro Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Glu Ser

<210> 213

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 213

Trp Asp His Glu Leu Asp Phe Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Glu Asp Val
20

<210> 214

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 214

Trp Thr Glu Ser Glu Asp Ile Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Pro Glu Val

20

<210> 215

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 215

Trp	Val	Pro	Phe	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Ser	Ser	Tyr	Gln
				20

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 216

Glu	Glu	Asp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Asn	Thr	Ser
-----	-----	-----

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 217

Glu	Gly	Tyr	Trp	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Glu	Leu	Glu
-----	-----	-----

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 218

Glu Leu Gly Glu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Glu

<210> 219

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 219

Glu Thr Trp Ser Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ala Ser

<210> 220

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 220

Gly Asp Tyr Val Asp Leu Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Gly

<210> 221

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 221

Gly Val Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Pro Lys

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 222

His	Met	Met	Asp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Gly	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5				10				15	

Ala Ser Glu

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 223

Ile	Asp	Tyr	Thr	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5				10				15	

Glu Leu Glu

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 224

Ile	Glu	His	Glu	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5				10				15	

Ala Val Asp

<210> 225

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 225

Ile Ser Glu Trp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Arg Ser

<210> 226

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 226

Ile Ser Trp Ala Asp Val Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Lys Asp

<210> 227

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 227

Ile Ser Trp Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Ser

<210> 228

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 228

Lys Leu Trp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Pro Leu

<210> 229

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 229

Leu	Ala	Trp	Pro	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Gly Gly Met

<210> 230

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 230

Leu	Asn	Glu	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Gly Val Asp

<210> 231

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 231

Leu	Pro	Glu	Gln	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Asp Ala Asn

<210> 232

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 232

Met Ala Trp Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Gly Gly

<210> 233

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 233

Asn Glu Glu Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Val

<210> 234

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 234

Gln Glu Leu Gln Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Gly

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 235

Gln Arg Glu Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 236

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 236

Gln	Arg	Phe	Trp	Asp	Thr	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Gly Asp

<210> 237

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 237

Arg	Val	Phe	Thr	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Leu Gly

<210> 238

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 238

Ser	Gly	Trp	Asp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Pro Ser

<210> 239

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 239

Ser Ser Ala Ser Asp Tyr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Leu

<210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 240

Ser Trp Gln Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Asp

<210> 241

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 241

Ser Tyr Glu Thr Asp Val Cys Leu Pro Tyr Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Ala

<210> 242

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 242

Ser Tyr Trp Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Ala

<210> 243

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 243

Thr	Leu	Glu	Trp	Asp	Met	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Thr Glu Gln

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 244

Val	Gly	Glu	Phe	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Ala Glu

<210> 245

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 245

Val	Thr	Ser	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Asp

<210> 246

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 246

Trp Leu Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Asp

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 247

Ala Leu Phe Glu Asp Val Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Glu

<210> 248

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 248

Ala Ser Glu Trp Asp Val Cys Leu Pro Thr Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Met Glu Gly

<210> 249

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 249

Ala Tyr Ser Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Met Ser Glu

<210> 250

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 250

Glu	Asp	Trp	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Gly Met

<210> 251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 251

Glu	Asp	Trp	Thr	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Thr Glu

<210> 252

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 252

Glu	Glu	Trp	Glu	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Ala Glu

<210> 253

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 253

Glu Phe Trp Gln Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Ser

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 254

Glu Gly Phe Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Gln Glu

<210> 255

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 255

Glu Thr Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Leu Glu

<210> 256

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 256

Gly Glu Val Asn Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Asp

<210> 257

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 257

Gly	Gly	Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Glu

<210> 258

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 258

Lys	Asp	Trp	Tyr	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Gly Glu

<210> 259

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 259

Lys	Leu	Gly	Gln	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Phe Ala

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 260

Leu Glu Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Arg Glu Gly

<210> 261

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 261

Leu Val Leu Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Thr

<210> 262

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 262

Met Asp Leu Ala Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 263

Met Val Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Lys

<210> 264
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 264
 Met Trp Ser Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Glu Thr

<210> 265
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 265
 Asn Arg Met Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Asp Gly His

<210> 266
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 266
 Arg Asp Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Leu Ser

<210> 267
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 267

Arg Gly Asp Trp Asp Leu Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Val

<210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 268

Arg Gln Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Gly

<210> 269

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 269

Arg Val Glu Tyr Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Pro Pro

<210> 270

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 270

Ser Ile Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 271

Thr Asp Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Gly

<210> 272

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 272

Thr Glu Asp Val Asp Phe Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Pro

<210> 273

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 273

Val Lys Glu Glu Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Gly

<210> 274

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 274

Trp Asp Phe Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Asp Met

<210> 275

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 275

Trp Glu Asp Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 276

Tyr Glu Asp Ile Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Leu Ser

<210> 277

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 277

Ala Gly Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Lys Glu Ala

20

<210> 278

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 278

Ala	Gly	Met	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Gln	Gly	Glu	Pro
				20

<210> 279

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 279

Ala	Pro	Gly	Asp	Trp	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Asp	Asp	Asp	Ala
				20

<210> 280

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 280

Ala	Gln	Leu	Phe	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr
				20

<210> 281

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 281

Ala Arg Thr Met Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ala Ser Asp
20

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 282

Ala Trp Gln Asp Phe Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Pro Glu Ser
20

<210> 283

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 283

Asp Thr Thr Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Glu Ala
20

<210> 284

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 284

Glu Gly Phe Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly His Gln Ala

20

<210> 285

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 285

Glu Gln Trp Leu His Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asp Thr Asp
20

<210> 286

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 286

Glu Thr Gly Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Gly Glu
20

<210> 287

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 287

Phe Glu Leu Gly Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu His Asn
20

<210> 288

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 288

Gly	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Pro	Glu	Asp										
					20									

<210> 289

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 289

Gly	Glu	Trp	Trp	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Ser	Ser	Ser										
					20									

<210> 290

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 290

Gly	Ser	Leu	Glu	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Ile	Asp	Glu										
					20									

<210> 291

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 291

Gly	Trp	Leu	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Ala	Asp	Asn										

20

<210> 292

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 292

His Glu Gln Trp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Ser Tyr
20

<210> 293

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 293

Gln Arg Val Asp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Asn Ser
20

<210> 294

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 294

Ser Val Gly Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Glu Ser Asp
20

<210> 295

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 295

Thr	Leu	Met	Ser	Asn	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Asp	Glu	Pro	Lys										
					20									

<210> 296

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 296

Thr	Leu	Val	Leu	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Asp	Met	Thr	Asp										
					20									

<210> 297

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 297

Thr	Trp	Gln	Gly	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Asp	Thr	Glu	Val										
					20									

<210> 298

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 298

Val	Gly	Val	Phe	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Gln	Pro	Val										

20

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 299

Val	Pro	Ala	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Ala	Arg	Asn
				20

<210> 300

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 300

Val	Ser	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Pro	Glu	Ala
				20

<210> 301

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 301

Val	Trp	Ile	Asp	Arg	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Asp	Thr	Glu	Asn
				20

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 302

Trp Arg Trp Asn Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Ala
20

<210> 303

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 303

Ala Val Ser Trp Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Arg Ala Asp
20

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 304

Ala Trp Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asn Thr Gly Val
20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 305

Phe Ser Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ala Glu Lys

20

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 306

Gly	Asp	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Asp	Glu	Tyr	Pro
				20

<210> 307

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 307

Gly	Glu	Gly	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Ala	Glu	Asp	Glu
				20

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 308

Gly	Leu	Met	Gly	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Lys	Gly	Asp	Ile
				20

<210> 309

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 309

Gly Trp His Asp Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Gln Asn Asp
20

<210> 310

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 310

Leu Leu Gly Gly His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Asp Val
20

<210> 311

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 311

Met Arg Trp Ser Ser Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Glu
20

<210> 312

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 312

Gln Phe Glu Trp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Val Glu Val

20

<210> 313

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 313

Gln Gly Trp Trp His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Gly Glu
20

<210> 314

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 314

Arg Glu Gly Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Thr Gly
20

<210> 315

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 315

Arg Glu Leu Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu His Ala Thr
20

<210> 316

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 316

Arg	Leu	Glu	Leu	Met	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Asp	Pro	Gln	Asp										
					20									

<210> 317

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 317

Ser	Gly	Val	Leu	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Glu	Ala	Gly										
					20									

<210> 318

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 318

Ser	Leu	Gly	Leu	Thr	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Glu	Glu	Gln										
					20									

<210> 319

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 319

Ser	Ser	Leu	Glu	Gln	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Gln	Asp	Ala										

20

<210> 320

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 320

Ser Val Leu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Trp Asp Phe Ser
20

<210> 321

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 321

Thr Ser Leu Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Tyr Glu Glu Gly
20

<210> 322

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 322

Thr Ser Leu Ala Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Asp Gly
20

<210> 323

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 323

Val Glu Met Trp His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Ser Asn Ala
20

<210> 324

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 324

Trp Asp Leu Ala Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Ala
20

<210> 325

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 325

Phe Ile Thr Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Asn

<210> 326

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 326

Phe Leu Trp Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Gly

<210> 327

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 327

Phe	Val	His	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Gly

<210> 328

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 328

Gly	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Arg Asp

<210> 329

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 329

Gly	Met	Phe	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Leu Gly

<210> 330

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 330

Gly Pro Gly Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 331

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 331

Gly Pro Trp Tyr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Gly Val

<210> 332

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 332

Gly Trp Asp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Gly

<210> 333

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 333

Leu Glu Tyr Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Glu

<210> 334

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 334

Leu Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Arg

<210> 335

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 335

Leu Met Ser Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Asp

<210> 336

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 336

Leu Val Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 337

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 337

Met Leu Ser Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 338

Met Pro Trp Thr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Ser

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 339

Arg Leu Gly Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ala Gly

<210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 340

Arg Leu Gly Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Tyr Gln

<210> 341
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 341
 Ser Pro Trp Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Ser Gly

<210> 342
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 342
 Ser Thr Phe Thr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Leu Glu

<210> 343
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 343
 Ser Val Leu Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Glu Ser

<210> 344
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 344

Thr Trp Phe Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Pro Gly

<210> 345

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 345

Val His Gln Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Thr

<210> 346

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 346

Val Leu Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Asp

<210> 347

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 347

Val Asn Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Ser

<210> 348

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 348

Val	Val	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Lys Glu

<210> 349

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 349

Val	Trp	Tyr	Lys	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Ala Glu

<210> 350

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 350

Trp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Gly

<210> 351

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 351

Trp Glu Val Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Asp

<210> 352

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 352

Tyr Ile Trp Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Glu

<210> 353

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 353

Tyr Arg Asp Tyr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Glu Arg

<210> 354

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 354

Ala Phe Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Asp

<210> 355

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 355

Asp	Trp	Gly	Arg	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Glu Glu

<210> 356

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 356

Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Leu Glu

<210> 357

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 357

Leu	Ile	Leu	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Asp Thr

<210> 358

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 358

Leu Lys Leu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Ser

<210> 359

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 359

Leu Leu Thr Arg Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Asp

<210> 360

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 360

Leu Arg Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Thr

<210> 361

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 361

Leu Tyr Leu Arg Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Asp

<210> 362
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 362
 Asn Trp Tyr Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Asp Val Glu

<210> 363
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 363
 Gln Asp Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp

<210> 364
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 364
 Gln Ser Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Glu Gly

<210> 365
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 365

Thr Leu Leu Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 366

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 366

Val Arg Leu Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 367

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 367

Val Arg Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 368

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 368

Trp Asp Val Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Asp

<210> 369

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 369

Trp	His	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Glu Val

<210> 370

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 370

Trp	Lys	Asp	Phe	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Asp His

<210> 371

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 371

Trp	Leu	Ser	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Ser

<210> 372

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 372

Trp Leu Ser Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Ala Asp

<210> 373

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 373

Trp Leu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Asp Leu

<210> 374

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 374

Glu Val Arg Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asn Trp Arg
20

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 375

Phe Gly Gln Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Glu Gln

20

<210> 376

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 376

Ile	Trp	Gln	Leu	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Asp	Gly	Leu
				20

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 377

Asn	Thr	Pro	Thr	Tyr	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Gly	Asp	Val	Pro
				20

<210> 378

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 378

Gln	Pro	Val	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Gly	Glu	Asp	His
				20

<210> 379

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 379

Ser Trp Tyr Gly Gly Asp Ile Cys Leu Pro Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Glu Ser

<210> 380

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 380

Trp Gly Met Ala Arg Asp Trp Cys Leu Pro Met Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Gly Gly Gly
20

<210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 381

Trp His Leu Thr Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Gln
20

<210> 382

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 382

Asn Trp Ala Glu Asn Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Asn

20

<210> 383

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 383

Ser	Ala	Arg	Glu	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Glu	Lys	Asp	Ile										
				20										

<210> 384

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 384

Ala	Gly	Glu	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	
Asp	Val	Glu												

<210> 385

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 385

Glu	Ile	Arg	Trp	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	
Asp	Glu	Asp												

<210> 386

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 386

Glu Ser Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Gly

<210> 387

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 387

Glu Tyr Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Trp Gln

<210> 388

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 388

Lys Met Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 389

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 389

Met Gly Thr Lys Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Ala

<210> 390

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 390

Met	His	Glu	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Ser Ser

<210> 391

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 391

Arg	Gly	Leu	His	Asp	Ala	Cys	Leu	Pro	Trp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ala Gly Ser

<210> 392

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 392

Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gln Gly Glu

<210> 393

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 393

Ser Gly Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Gly

<210> 394

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 394

Ser Met Phe Phe Asp His Cys Leu Pro Met Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Gln

<210> 395

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 395

Val Gly Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Arg Glu

<210> 396

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 396

Trp Trp Met Ala Asp Arg Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Arg Gly Asp

<210> 397

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 397

Trp	Trp	Val	Arg	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Ser Gly Lys

<210> 398

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 398

Tyr	Phe	Asp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Gly Ser Asp

<210> 399

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 399

Thr	Leu	Phe	Gln	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1					5					10				15

Glu Glu Ser

<210> 400

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 400

Trp Phe Pro Lys Asp Arg Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Arg His

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 401

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 402

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 403

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu

<210> 404

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 404

Gly Glu Trp Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Asp
20

<210> 405

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 405

Gln Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 406

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 406

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp

<210> 407

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 407

Arg	Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu

<210> 408

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 408

Arg	Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

<210> 409

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 409

Arg	Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
				5					10				

<210> 410

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 410

Arg	Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys
				5					10			

<210> 411

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 411

Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
1 5 10 15

Asp

<210> 412

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 412

Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 413

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 413

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 414

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 414

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 415

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 415

Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 416

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 416

Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 417

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 417

Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
5 10

<210> 418

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 418

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 419

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 419

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
5 10

<210> 420
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 420
 Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 5 10

<210> 421
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 421
 Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys
 5

<210> 422
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 422
 Gly Gly Gly Ser

<210> 423
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<220>
 <221> Unsure
 <222> 2
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 6

<223> Unknown amino acid

<400> 423

Asp Xaa Cys Leu Pro Xaa Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 424

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 424

Xaa Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Xaa
5 10

<210> 425

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 425

Xaa Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Xaa
5 10

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1-2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-15

<223> Unknown amino acid

<400> 426

Xaa	Xaa	Glu	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met	Xaa	Xaa
1				5					10					15

<210> 427

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1-2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-15

<223> Unknown amino acid

<400> 427

Xaa	Xaa	Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Xaa	Xaa
1				5					10					15

<210> 428

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 428

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

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn
20 25 30

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
80 85 90

His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
95 100 105

Ile Lys

<210> 429

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 429

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

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

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
50 55 60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
65 70 75

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
80 85 90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr
95 100 105

Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
					110				115				120	

Sequence Listing

<110> GENENTECH INC.

<120> THERAPEUTIC AGENTS WITH DECREASED TOXICITY

<130> P2182R1 PCT

<140> PCT/US2005/033952

<141> 2005-09-22

<150> US 60/616,507

<151> 2004-10-05

<150> US 60/641,534

<151> 2005-01-05

<160> 429

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7-9

<223> Unknown amino acid

<400> 1

Phe	Cys	Xaa	Asp	Trp	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Cys
				5					10	

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 4-6

<223> Unknown amino acid

<400> 2

Val Cys Tyr Xaa Xaa Xaa Ile Cys Phe

5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 6

<223> Unknown amino acid

<400> 3

Cys Tyr Xaa Pro Gly Xaa Cys

5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 6

<223> Unknown amino acid

<400> 4

Asp Xaa Cys Leu Pro Xaa Trp Gly Cys Leu Trp

5

10

```
<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> sequence is synthesized
```

```
<220>  
<221> Unsure  
<222> 4-5  
<223> Unknown amino acid
```

```
<220>
<221> Unsure
<222> 7
<223> Unknown amino acid
```

```
<220>  
<221> Unsure  
<222> 9  
<223> Unknown amino acid
```

```
<400> 5
  Trp Cys Asp Xaa Xaa Leu Xaa Ala Xaa Asp Leu Cys
                5                10
```

```
<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> sequence is synthesized
```

```
<220>  
<221> Unsure  
<222> 4  
<223> Unknown amino acid
```

```
<400> 6
Asp Leu Val Xaa Leu Gly Leu Glu Cys Trp
          5              10
```

```
<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> sequence is synthesized
```

<400> 7

Asp Leu Cys Leu Arg Asp Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 8

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 9

Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 10

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Glu
20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 11

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu

1 5 10 15

Trp Gly Asp Ser Val
20

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 12

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Ser Val Lys
20

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 13

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Asp
1 5 10 15

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 14

Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 15

Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

Asp

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 16

Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 17

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 17

Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Ala Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 18

Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Arg Trp Pro Ala Glu Lys Ser Cys
1 5 10 15

Lys Pro Leu Arg Gly
20

<210> 19

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 19
 Arg Ala Pro Glu Ser Phe Val Cys Tyr Trp Glu Thr Ile Cys Phe
 1 5 10 15
 Glu Arg Ser Glu Gln
 20

<210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 20
 Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<220>
 <221> Unsure
 <222> 2-3
 <223> Unknown amino acid

<220>
 <221> Unsure
 <222> 6-9
 <223> Unknown amino acid

<400> 21
 Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
 5 10

<210> 22
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<220>
<221> Unsure
<222> 1-4
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 6-7
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 10-13
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 15-18
<223> Unknown amino acid

<400> 22
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 23
<211> 27
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> sequence is synthesized

<220>
<221> Unsure
<222> 2-7
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 9-14
<223> Unknown amino acid

<220>
<221> Unsure
<222> 17-19

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 21-26

<223> Unknown amino acid

<400> 23

Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
1				5				10					15

Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
				20				25			

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3-5

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7-12

<223> Unknown amino acid

<400> 24

Cys	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
				5				10				

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 3-7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 9-12

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-17

<223> Unknown amino acid

<400> 25

Cys	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa
1				5				10					15

Xaa Xaa Cys Cys

<210> 26

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 4-10

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 12-14

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 16-21

<223> Unknown amino acid

<400> 26

Cys	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
1				5					10					15

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20	

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 27

Gly Glu Asn Trp Cys Asp Ser Thr Leu Met Ala Tyr Asp Leu Cys
1 5 10 15

Gly Gln Val Asn Met
20

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 28

Met Asp Glu Leu Ala Phe Tyr Cys Gly Ile Trp Glu Cys Leu Met
1 5 10 15

His Gln Glu Gln Lys
20

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 29

Asp Leu Cys Asp Val Asp Phe Cys Trp Phe
5 10

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 30

Lys Ser Cys Ser Glu Leu His Trp Leu Leu Val Glu Glu Cys Leu
1 5 10 15

Phe

<210> 31
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 31
 Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Asp Trp Pro Ala Glu Lys Ser Cys
 1 5 10 15
 Lys Pro Leu Arg Gly
 20

<210> 32
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 32
 Cys Glu Val Ala Leu Asp Ala Cys Arg Gly Gly Glu Ser Gly Cys
 1 5 10 15
 Cys Arg His Ile Cys Glu Leu Ile Arg Gln Leu Cys
 20 25

<210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 33
 Arg Asn Glu Asp Pro Cys Val Val Leu Leu Glu Met Gly Leu Glu
 1 5 10 15
 Cys Trp Glu Gly Val
 20

<210> 34
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 34

Asp	Thr	Cys	Val	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Gly
1				5					10					15

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 35

Gln	Arg	Gln	Met	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Gly	Asp	Gly	Phe
				20

<210> 36

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 36

Cys	Gly	Cys	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Trp	Asp	Cys	Trp	Ser	Glu	Cys
1				5					10					15

Leu	Trp	Ser	His	Gly	Ala
					20

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 37

Gly	Glu	Asp	Trp	Cys	Asp	Ser	Thr	Leu	Leu	Ala	Phe	Asp	Leu	Cys
1				5					10					15

Gly	Glu	Gly	Ala	Arg
				20

<210> 38

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 38
 Gly Glu Asn Trp Cys Asp Trp Val Leu Leu Ala Tyr Asp Leu Cys
 1 5 10 15
 Gly Glu Asp Asn Thr
 20

<210> 39
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 39
 Met Glu Leu Trp Cys Asp Ser Thr Leu Met Ala Tyr Asp Leu Cys
 1 5 10 15
 Gly Asp Phe Asn Met
 20

<210> 40
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 40
 Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Asp Trp Pro Ala His Tyr Ser Cys
 1 5 10 15
 Thr Ser Leu Gln Gly
 20

<210> 41
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 41

Gly Arg Ser Phe Cys Met Asp Trp Pro Ala His Lys Ser Cys Thr
1 5 10 15

Pro Leu Met Leu

<210> 42

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 42

Gly Val Arg Thr Phe Cys Gln Asp Trp Pro Ala His Asn Ser Cys
1 5 10 15

Lys Leu Leu Arg Gly
20

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 43

Gln Thr Arg Ser Phe Cys Ala Asp Trp Pro Arg His Glu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Pro Leu Arg Gly
20

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 44

Arg Arg Thr Cys Asp Trp Pro His Asn Ser Cys Lys Leu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 45

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 45

Arg	Ala	Ala	Glu	Ser	Ser	Val	Cys	Tyr	Trp	Pro	Gly	Ile	Cys	Phe
1				5					10					15
Asp	Arg	Thr	Glu	Gln										
				20										

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 46

Met	Glu	Pro	Ser	Arg	Ser	Val	Cys	Tyr	Ala	Glu	Gly	Ile	Cys	Phe
1				5					10					15
Asp	Arg	Gly	Glu	Gln										
				20										

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 47

Arg	Glu	Pro	Ala	Ser	Leu	Val	Cys	Tyr	Phe	Glu	Asp	Ile	Cys	Phe
1				5					10					15
Val	Arg	Ala	Glu	Ala										
				20										

<210> 48

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 48

Arg	Gly	Pro	Asp	Val	Cys	Tyr	Trp	Pro	Ser	Ile	Cys	Phe	Glu	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Ser Met Pro

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 49

Leu Val Pro Glu Arg Ile Val Cys Tyr Phe Glu Ser Ile Cys Tyr
1 5 10 15

Glu Arg Ser Glu Leu
20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 50

Arg Met Pro Ala Ser Leu Pro Cys Tyr Trp Glu Thr Ile Cys Tyr
1 5 10 15

Glu Ser Ser Glu Gln
20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 51

Arg Thr Ala Glu Ser Leu Val Cys Tyr Trp Pro Gly Ile Cys Phe
1 5 10 15

Ala Gln Ser Glu Arg
20

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 52

Arg	Ala	Pro	Glu	Arg	Trp	Val	Cys	Tyr	Trp	Glu	Gly	Ile	Cys	Phe
1				5					10					15

Asp	Arg	Tyr	Glu	Gln
			20	

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 53

Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ile
				5					10	

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 54

Glu	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Thr
				5					10	

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 55

Asp	Ile	Cys	Tyr	Ile	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met
				5					10	

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 56

Lys	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ser
					5				10	

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 57

Asp	Leu	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met
					5				10	

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 58

Gly	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ala
					5				10	

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 59

Glu	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Ser
					5				10	

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 60

Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Thr
5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 61

Lys Thr Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 62

Lys Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 63

Asp Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 64

Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 65
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 65
 Ala Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 66
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 66
 Glu Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Pro
 5 10

<210> 67
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 67
 Glu Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
 5 10

<210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 68
 Asp Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Leu
 5 10

<210> 69
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 69

Asp Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Phe Asn
5 10

 $\langle 210 \rangle$ 70

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 70

Glu Thr Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Leu
5 10

<210> 71

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 71

Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Phe
5 10

<210> 72

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 72

Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Glu
5 10

<210> 73

$\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle$

<223> sequence is synthesized

<400> 73

Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
5 10

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 74

Leu Ala Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Ser Ala
1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 75

Gly Gly Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Arg Val Leu Pro
1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 76

Glu His Asp Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Ile Ala Asp
1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 77

Val Gln Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Gln Glu
1 5 10 15

<210> 78
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 78
 Ser Arg Glu Val Cys Tyr Tyr Pro Gly Ile Cys Trp Asn Gly Ala
 1 5 10 15

<210> 79
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 79
 Asp Ser Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Ser Gly Thr
 1 5 10 15

<210> 80
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 80
 Gly Thr Glu Val Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Gly Gly Gly
 1 5 10 15

<210> 81
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 81
 Ser Tyr Ala Pro Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Gly Asn
 1 5 10 15

<210> 82
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 82

His	Ala	Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Thr	Glu	Arg
1				5					10					15

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 83

Asn	Asp	Glu	Ile	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Val	Cys	Trp	Lys	Ser	Gly
1				5					10					15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 84

Arg	Asp	Thr	Val	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Met	Ala	Ser
1				5					10					15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 85

Val	Arg	Asp	Met	Cys	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile	Cys	Trp	Lys	Ser	Glu
1				5					10					15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 86

Ala Ser Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Val Glu
1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 87

Gln Thr Glu Leu Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Asn Glu Ser
1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 88

Thr Thr Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Lys Thr Glu
1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 89

Lys Thr Glu Ile Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Ser Gly
1 5 10 15

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 90

Gln Cys Phe Pro Gly Trp Val Lys
5

<210> 91
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 91
 Ile Val Glu Met Cys Tyr Tyr Pro Gly Ile Cys Trp Ile Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 92
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 92
 Ser Gly Ala Ile Cys Tyr Val Pro Gly Ile Cys Trp Thr His Ala
 1 5 10 15

<210> 93
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 93
 Gln Arg His Pro Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Asp Asp Asp
 20

<210> 94
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 94
 Asn Arg Gln Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Asp Asp Phe

20

<210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 95

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Arg Phe
20

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 96

Gln Trp His Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Val Leu
20

<210> 97

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 97

Gln Trp Gln Met Glu Asn Val Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Leu Asp
20

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 98

Leu Trp Ala Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 99

Leu Arg Leu Met Asp Asn Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asp Gly Phe
20

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 100

His Ser Gln Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Leu
20

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 101

Gln Trp Gln Val Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Glu Tyr

20

<210> 102

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 102

His Arg Leu Val Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Asp Phe
20

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 103

Gln Met His Met Met Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Thr Ser
20

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 104

Leu Arg Ile Phe Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Gly Phe
20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 105

Gln	Ser	Tyr	Met	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Ser	Asp	Asp	Ala	Ser										
				20										

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 106

Gln	Gly	Asp	Phe	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Ser	Gly	Glu	Gly	Tyr										
				20										

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 107

Arg	Trp	Gln	Thr	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Phe	Gly	Asp	Gly	Val										
				20										

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 108

Leu	Ile	Phe	Met	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Asp	Gly	Val										

20

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 109

Gln Arg Asp Met Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Gly Val
20

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 110

Gln Arg His Met Met Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Tyr
20

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 111

Gln Arg Pro Ile Met Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Gly Phe
20

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 112

Glu	Arg	Gln	Met	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Gly	Phe										
				20										

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 113

Gln	Gly	Tyr	Met	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Ala	Asn										
				20										

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 114

Lys	Met	Gly	Arg	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Glu	Leu										
				20										

<210> 115

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 115

Gln	Ser	Gln	Leu	Glu	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Gly	Phe										

20

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 116

Gln Gly Gly Met Gly Asp Phe Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Asp Leu
20

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 117

Gln Arg Leu Met Trp Glu Ile Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Leu
20

<210> 118

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 118

Gln Arg Gln Ile Met Asp Phe Cys Leu Pro His Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Phe
20

<210> 119

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 119

Gly	Arg	Gln	Val	Val	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Glu	Gly	Leu										
				20										

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 120

Gln	Met	Gln	Met	Ser	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Gly	Tyr										
				20										

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 121

Lys	Ser	Arg	Met	Gly	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Glu	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Glu	Leu										
				20										

<210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 122

Glu	Arg	Gln	Met	Glu	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Gly	Asp	Gly	Val										

20

<210> 123

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 123

Gln Arg Gln Val Val Asp Phe Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Gly Ser
20

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 124

Asp Ile Cys Leu Pro Glu Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 125

Asp Ile Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 126

Asp Leu Cys Leu Pro Glu Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 127
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 127
 Asp Leu Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
 5 10

 <210> 128
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 128
 Asp Leu Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
 5 10

 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 129
 Asp Ile Cys Leu Pro Ala Trp Gly Cys Leu Trp
 5 10

 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

 <400> 130
 Asp Ile Cys Leu Pro Asp Trp Gly Cys Leu Trp
 5 10

 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 131

Asp	Ile	Cys	Leu	Glu	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
			5				10			

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 132

Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	His	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Gly
1				5					10					15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 133

Trp	Asp	Asp	Ile	Cys	Phe	Arg	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Ser
1				5					10					15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 134

Met	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	His	His	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Glu
1				5					10					15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 135

Met Asp Asp Leu Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 136

Phe Glu Asp Phe Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp Gly Ser
1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 137

Phe Glu Asp Leu Cys Val Val Arg Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 138

Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asp Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 139

Ser Glu Asp Phe Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 140

Asp	Phe	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Asp
1				5					10					15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 141

Asn	Trp	Asp	Leu	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Asp
1				5					10					15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 142

Glu	Glu	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Ala
1				5					10					15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 143

Glu	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Gly
1				5					10					15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 144

Met	Phe	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Gly	Asn
1				5					10					15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 145

Glu	Phe	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Asp
1				5					10					15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 146

Met	Trp	Asp	Val	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 147

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 147

Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Phe	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Gln
1				5					10					15

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 148

Val	Trp	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Asp	Glu
1				5					10					15

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 149

Asp	Thr	Cys	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 150

Asn	Thr	Cys	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 151

Asp	Thr	Cys	Asp	Asp	Leu	Val	Gln	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 152

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 152

Asp	Thr	Cys	Glu	Asp	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5					10					15

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 153

Asp	Ser	Cys	Gly	Asp	Leu	Leu	Arg	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5				10						15

<210> 154

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 154

Asp	Thr	Cys	Ser	Asp	Leu	Val	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Trp	Ala
1				5				10						15

<210> 155

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 155

Xaa Asp Xaa Cys Leu Pro Xaa Trp Gly Cys Leu Trp Xaa
5 10

<210> 156

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 3

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 7

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 156

Xaa Asp Xaa Cys Leu Pro Xaa Trp Gly Cys Leu Trp Xaa
5 10

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 157

Ala Ala Gln Val Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Tyr Ala
20

<210> 158
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 158
 Ala Gly Trp Ala Ala Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15

 Trp Glu Glu Asp Val
 20

<210> 159
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 159
 Ala Ser Val Val Asp Asp Ile Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15

 Trp Gly Glu Asp Ile
 20

<210> 160
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 160
 Ala Thr Met Glu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15

 Trp Gly Ala Glu Glu
 20

<210> 161
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 161

Asp Glu Asp Phe Glu Asp Tyr Cys Leu Pro Pro Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Ser Met
20

<210> 162

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 162

Glu Gly Thr Trp Asp Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Leu Gly Glu Arg
20

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 163

Glu Arg Trp Glu Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Ser Gly
20

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 164

Gly Asp Trp Met His Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Glu Lys Ala
20

<210> 165
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 165
 Gly Ile Glu Trp Gly Asp Thr Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Arg Val Glu Gly
 20

<210> 166
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 166
 Gly Gln Gln Gly Glu Asp Val Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Asp Thr Ser Ser
 20

<210> 167
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 167
 Gly Arg Tyr Pro Met Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Glu Asp Ser Ala
 20

<210> 168
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 168

Gly Ser Ala Gly Asp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Arg Gly Ala
20

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 169

His Ala Ser Asp Trp Asp Val Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Asp Asp
20

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 170

Leu Gly Val Thr His Asp Thr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Glu Val Gly
20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 171

Leu Val Trp Glu Glu Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ala Glu Asp

20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 172

Asn	Val	Gly	Trp	Asn	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Ala	Gln	Glu	Ser
				20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 173

Gln	Gly	Val	Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Thr	Arg	Glu	Val
				20

<210> 174

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 174

Arg	Leu	Asp	Ala	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Glu	Pro	Ser
				20

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 175

Ser Glu Ala Pro Gly Asp Tyr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Gln Glu Lys
20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 176

Thr Ala Met Asp Glu Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Ser
20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 177

Thr Glu Ile Gly Gln Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Val Pro Gly Thr
20

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 178

Thr Leu Gly Trp Pro Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Glu Ser Asp

20

<210> 179

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 179

Thr	Leu	Ser	Asn	Gln	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gly	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Gly	Ile	Asn										
				20										

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 180

Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Asp	Ser	Ser	Glu										
				20										

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 181

Val	Ser	Glu	Met	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Leu	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Ala	Asp	Ala	Pro										
				20										

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 182

Val Ser Glu Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Ser Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Thr Gln Asp
20

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 183

Val Val Gly Asp Gly Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Gln Ala Arg
20

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 184

Val Val Trp Asp Asp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Tyr Gly
20

<210> 185

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 185

Trp Ser Asp Ser Asp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Val Ala

20

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 186

Trp	Val	Glu	Glu	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Glu	Ser	Val	Glu
				20

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 187

Ala	Gln	Ala	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Glu	Ala	Glu	Ile
				20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 188

Ala	Ser	Asp	Arg	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Tyr	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15

Trp	Gly	Pro	Asp	Gly
				20

<210> 189

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 189

Ala Ser Asp Pro Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Ser Phe
20

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 190

Ala Ser Asn Trp Glu Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Arg Asn
20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 191

Ala Ser Thr Pro Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Asp Ala
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 192

Asp Gly Glu Glu Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Leu Glu His

20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 193

Glu Gly Glu Glu Val Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Tyr Pro Val
20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 194

Glu Val Gly Asp Leu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Asp Lys
20

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 195

Phe Arg Asp Gly Glu Asp Phe Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Asp Thr Ser
20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 196

Gly Asp Met Val Asn Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Glu Asn
20

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 197

Gly Arg Met Gly Thr Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Val Glu
20

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 198

His Glu Trp Glu Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Asp Gly Asp
20

<210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 199

Lys Lys Val Ser Gly Asp Ile Cys Leu Pro Ile Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asn Asp Tyr

20

<210> 200

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 200

Leu Leu Glu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp His Glu Asp Gly
20

<210> 201

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 201

Met Gln Ala Glu Ser Asp Phe Cys Leu Pro His Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Glu Gly Thr
20

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 202

Met Gln Gly Pro Leu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Val Asp
20

<210> 203

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 203

Gln	Met	Pro	Leu	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Gly	Arg	Glu										
					20									

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 204

Arg	Glu	Glu	Trp	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Thr	Lys	Lys										
					20									

<210> 205

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 205

Arg	Val	Trp	Thr	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Ser	Glu	Gly	Asn										
					20									

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 206

Ser	Ile	Arg	Glu	Tyr	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Glu	Pro	Ser	Ala										

20

<210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 207

Ser	Pro	Thr	Glu	Trp	Asp	Met	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Asp	Ala	Leu										
				20										

<210> 208

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 208

Ser	Ser	Gly	Leu	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Asn	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Ala	Asp	Gly	Ser										
				20										

<210> 209

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 209

Ser	Val	Gly	Trp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Glu	Gly	Gly										
				20										

<210> 210

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 210

Thr	Glu	Glu	Asn	Trp	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp Gly Asp Asp Trp														
20														

<210> 211

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 211

Thr	Ser	Gly	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp Gly Glu Asp Ser														
20														

<210> 212

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 212

Thr	Trp	Pro	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15
Glu Ala Glu Ser														

<210> 213

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 213

Trp	Asp	His	Glu	Leu	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp Ala Glu Asp Val														

20

<210> 214

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 214

Trp	Thr	Glu	Ser	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gly	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Gly	Pro	Glu	Val
			20	

<210> 215

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 215

Trp	Val	Pro	Phe	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Ser	Ser	Tyr	Gln
			20	

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 216

Glu	Glu	Asp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asn	Thr	Ser
-----	-----	-----

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 217

Glu Gly Tyr Trp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 218

Glu Leu Gly Glu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Glu

<210> 219

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 219

Glu Thr Trp Ser Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ala Ser

<210> 220

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 220

Gly Asp Tyr Val Asp Leu Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Gly

<210> 221
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 221
 Gly Val Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Pro Lys

<210> 222
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 222
 His Met Met Asp Asp Val Cys Leu Pro Gly Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Ser Glu

<210> 223
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 223
 Ile Asp Tyr Thr Asp Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Leu Glu

<210> 224
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 224

Ile Glu His Glu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Val Asp

<210> 225

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 225

Ile Ser Glu Trp Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Arg Ser

<210> 226

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 226

Ile Ser Trp Ala Asp Val Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Lys Asp

<210> 227

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 227

Ile Ser Trp Gly Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Ser

<210> 228

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 228

Lys	Leu	Trp	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Pro Leu

<210> 229

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 229

Leu	Ala	Trp	Pro	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Gly Met

<210> 230

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 230

Leu	Asn	Glu	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Val Asp

<210> 231

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 231

Leu Pro Glu Gln Asp Val Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Ala Asn

<210> 232

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 232

Met Ala Trp Gly Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Gly Gly

<210> 233

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 233

Asn Glu Glu Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Val

<210> 234

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 234

Gln Glu Leu Gln Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Gly

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 235

Gln Arg Glu Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Asp Val

<210> 236

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 236

Gln Arg Phe Trp Asp Thr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Asp

<210> 237

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 237

Arg Val Phe Thr Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Leu Gly

<210> 238

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 238

Ser Gly Trp Asp Asp Val Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Pro Ser

<210> 239

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 239

Ser Ser Ala Ser Asp Tyr Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Leu

<210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 240

Ser Trp Gln Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Asp

<210> 241

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 241

Ser Tyr Glu Thr Asp Val Cys Leu Pro Tyr Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Ala

<210> 242

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 242

Ser	Tyr	Trp	Gly	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Glu Ala

<210> 243

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 243

Thr	Leu	Glu	Trp	Asp	Met	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Thr Glu Gln

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 244

Val	Gly	Glu	Phe	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Ala Glu

<210> 245

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 245

Val	Thr	Ser	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Asp

<210> 246

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 246

Trp	Leu	Trp	Glu	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Asp

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 247

Ala	Leu	Phe	Glu	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Val	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Gly Glu

<210> 248

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 248

Ala	Ser	Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Met Glu Gly

<210> 249

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 249

Ala	Tyr	Ser	Ala	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Met Ser Glu

<210> 250

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 250

Glu	Asp	Trp	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Gln	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Gly Met

<210> 251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 251

Glu	Asp	Trp	Thr	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Thr Glu

<210> 252

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 252

Glu Glu Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Ala Glu

<210> 253

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 253

Glu Phe Trp Gln Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Ser

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 254

Glu Gly Phe Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Gln Glu

<210> 255

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 255

Glu Thr Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Leu Glu

<210> 256

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 256

Gly	Glu	Val	Asn	Asp	Phe	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Gly Asp

<210> 257

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 257

Gly	Gly	Glu	Trp	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Ala	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Glu

<210> 258

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 258

Lys	Asp	Trp	Tyr	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Gly Glu

<210> 259

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 259

Lys Leu Gly Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Phe Ala

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 260

Leu Glu Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Arg Glu Gly

<210> 261

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 261

Leu Val Leu Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Thr

<210> 262

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 262

Met Asp Leu Ala Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 263

Met	Val	Leu	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Glu Lys

<210> 264

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 264

Met	Trp	Ser	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Thr

<210> 265

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 265

Asn	Arg	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Gly His

<210> 266

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 266

Arg Asp Trp Glu Asp Leu Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Leu Ser

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 267

Arg Gly Asp Trp Asp Leu Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Gly Val

<210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 268

Arg Gln Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Val Gly

<210> 269

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 269

Arg Val Glu Tyr Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Pro Pro

<210> 270

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 270

Ser Ile Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 271

Thr Asp Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Gly

<210> 272

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 272

Thr Glu Asp Val Asp Phe Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Pro

<210> 273

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 273

Val Lys Glu Glu Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Gly

<210> 274

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 274

Trp Asp Phe Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Asp Met

<210> 275

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 275

Trp Glu Asp Trp Asp Val Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 276

Tyr Glu Asp Ile Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Leu Ser

<210> 277

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 277

Ala Gly Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Lys Glu Ala
20

<210> 278

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 278

Ala Gly Met Met Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gln Gly Glu Pro
20

<210> 279

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 279

Ala Pro Gly Asp Trp Asp Phe Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asp Asp Ala
20

<210> 280

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 280

Ala	Gln	Leu	Phe	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr										
					20									

<210> 281

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 281

Ala	Arg	Thr	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	
1				5					10					15	
Trp	Gly	Ala	Ser	Asp											
					20										

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 282

Ala	Trp	Gln	Asp	Phe	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	
1				5					10					15	
Trp	Glu	Pro	Glu	Ser											
					20										

<210> 283

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 283

Asp	Thr	Thr	Trp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15
Trp	Ser	Glu	Glu	Ala										

20

<210> 284

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 284

Glu Gly Phe Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly His Gln Ala
20

<210> 285

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 285

Glu Gln Trp Leu His Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Asp Thr Asp
20

<210> 286

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 286

Glu Thr Gly Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Gly Glu
20

<210> 287

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 287

Phe Glu Leu Gly Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu His Asn
20

<210> 288

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 288

Gly Ala Ser Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Pro Glu Asp
20

<210> 289

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 289

Gly Glu Trp Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ser Ser Ser
20

<210> 290

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 290

Gly Ser Leu Glu Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ile Asp Glu

20

<210> 291

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 291

Gly Trp Leu Glu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Ala Asp Asn
20

<210> 292

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 292

His Glu Gln Trp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Ser Tyr
20

<210> 293

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 293

Gln Arg Val Asp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Asn Ser
20

<210> 294

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 294

Ser Val Gly Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ala Glu Ser Asp
20

<210> 295

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 295

Thr Leu Met Ser Asn Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Glu Pro Lys
20

<210> 296

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 296

Thr Leu Val Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Met Thr Asp
20

<210> 297

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 297

Thr Trp Gln Gly Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Thr Glu Val

20

<210> 298

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 298

Val	Gly	Val	Phe	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Gln	Pro	Val
				20

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 299

Val	Pro	Ala	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Ala	Arg	Asn
				20

<210> 300

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 300

Val	Ser	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	

Trp	Glu	Pro	Glu	Ala
				20

<210> 301

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 301

Val Trp Ile Asp Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Thr Glu Asn
20

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 302

Trp Arg Trp Asn Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Ala
20

<210> 303

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 303

Ala Val Ser Trp Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Arg Ala Asp
20

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 304

Ala Trp Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asn Thr Gly Val

20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 305

Phe	Ser	Leu	Asp	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Lys	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Gly	Ala	Glu	Lys										
				20										

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 306

Gly	Asp	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Asp	Glu	Tyr	Pro										
				20										

<210> 307

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 307

Gly	Glu	Gly	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu
1				5					10				15	
Trp	Ala	Glu	Asp	Glu										
				20										

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 308

Gly Leu Met Gly Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Lys Gly Asp Ile
20

<210> 309

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 309

Gly Trp His Asp Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Gln Asn Asp
20

<210> 310

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 310

Leu Leu Gly Gly His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gly Asp Val
20

<210> 311

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 311

Met Arg Trp Ser Ser Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Glu

20

<210> 312

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 312

Gln Phe Glu Trp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Val Glu Val
20

<210> 313

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 313

Gln Gly Trp Trp His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Gly Glu
20

<210> 314

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 314

Arg Glu Gly Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Thr Gly
20

<210> 315

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 315

Arg Glu Leu Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu His Ala Thr
20

<210> 316

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 316

Arg Leu Glu Leu Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Pro Gln Asp
20

<210> 317

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 317

Ser Gly Val Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Ala Gly
20

<210> 318

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 318

Ser Leu Gly Leu Thr Asp Leu Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Gln

20

<210> 319

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 319

Ser Ser Leu Glu Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Gln Asp Ala
20

<210> 320

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 320

Ser Val Leu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Trp Asp Phe Ser
20

<210> 321

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 321

Thr Ser Leu Leu Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Tyr Glu Glu Gly
20

<210> 322

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 322

Thr Ser Leu Ala Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Ser Glu Asp Gly
20

<210> 323

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 323

Val Glu Met Trp His Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Asp Ser Asn Ala
20

<210> 324

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 324

Trp Asp Leu Ala Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Ala
20

<210> 325

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 325

Phe Ile Thr Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Asn

<210> 326

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 326

Phe	Leu	Trp	Arg	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Glu Gly

<210> 327

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 327

Phe	Val	His	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Gly

<210> 328

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 328

Gly	Leu	Gly	Asp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Arg Asp

<210> 329

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 329

Gly Met Phe Asp Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Leu Gly

<210> 330

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 330

Gly Pro Gly Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 331

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 331

Gly Pro Trp Tyr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Gly Val

<210> 332

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 332

Gly Trp Asp Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Gly

<210> 333
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 333
 Leu Glu Tyr Glu Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Gly Glu

<210> 334
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 334
 Leu Leu Asp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Val Arg

<210> 335
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 335
 Leu Met Ser Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Gly Asp

<210> 336
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 336

Leu Val Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 337

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 337

Met Leu Ser Arg Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 338

Met Pro Trp Thr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Ser

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 339

Arg Leu Gly Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ala Gly

<210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 340

Arg	Leu	Gly	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Tyr Gln

<210> 341

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 341

Ser	Pro	Trp	Met	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Ser Gly

<210> 342

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 342

Ser	Thr	Phe	Thr	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Leu Glu

<210> 343

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 343

Ser Val Leu Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Ser

<210> 344

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 344

Thr Trp Phe Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Pro Gly

<210> 345

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 345

Val His Gln Ala Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Asp Thr

<210> 346

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 346

Val Leu Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Leu Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Asp

<210> 347

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 347

Val	Asn	Trp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Glu Ser

<210> 348

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 348

Val	Val	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Lys Glu

<210> 349

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 349

Val	Trp	Tyr	Lys	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Ala Glu

<210> 350

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 350

Trp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Glu Glu Gly

<210> 351

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 351

Trp	Glu	Val	Gln	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Gly Asp Asp

<210> 352

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 352

Tyr	Ile	Trp	Arg	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Glu Gly Glu

<210> 353

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 353

Tyr	Arg	Asp	Tyr	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10					15

Asp Glu Arg

<210> 354

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 354

Ala	Phe	Trp	Ser	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Glu Asp

<210> 355

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 355

Asp	Trp	Gly	Arg	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Glu Glu

<210> 356

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 356

Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Leu Glu

<210> 357

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 357

Leu Ile Leu Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Asp Thr

<210> 358

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 358

Leu Lys Leu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Ser

<210> 359

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 359

Leu Leu Thr Arg Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Asp

<210> 360

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 360

Leu Arg Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Thr

<210> 361
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 361
 Leu Tyr Leu Arg Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Glu Ala Asp

<210> 362
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 362
 Asn Trp Tyr Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Asp Val Glu

<210> 363
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 363
 Gln Asp Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp

<210> 364
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 364

Gln Ser Trp Pro Asp Ile Cys Leu Pro Lys Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Gly

<210> 365

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 365

Thr Leu Leu Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ser Asp

<210> 366

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 366

Val Arg Leu Met Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 367

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 367

Val Arg Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Glu

<210> 368

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 368

Trp	Asp	Val	Ala	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ala Glu Asp

<210> 369

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 369

Trp	His	Met	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Glu Val

<210> 370

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 370

Trp	Lys	Asp	Phe	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Asp Asp His

<210> 371

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 371

Trp Leu Ser Glu Asp Ile Cys Leu Pro Gln Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Ser

<210> 372

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 372

Trp Leu Ser Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Ala Asp

<210> 373

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 373

Trp Leu Ser Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Asp Leu

<210> 374

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 374

Glu Val Arg Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asn Trp Arg

20

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 375

Phe Gly Gln Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asn Glu Gln
20

<210> 376

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 376

Ile Trp Gln Leu Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Gly Leu
20

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 377

Asn Thr Pro Thr Tyr Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Val Pro
20

<210> 378

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 378

Gln Pro Val Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Glu Asp His
20

<210> 379

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 379

Ser Trp Tyr Gly Gly Asp Ile Cys Leu Pro Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ser Glu Glu Ser

<210> 380

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 380

Trp Gly Met Ala Arg Asp Trp Cys Leu Pro Met Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Arg Gly Gly Gly
20

<210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 381

Trp His Leu Thr Asp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Gly Asp Glu Gln

20

<210> 382
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 382
 Asn Trp Ala Glu Asn Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Gly Asp Glu Asn
 20

<210> 383
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 383
 Ser Ala Arg Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Thr Trp Gly Cys Leu
 1 5 10 15
 Trp Glu Lys Asp Ile
 20

<210> 384
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 384
 Ala Gly Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
 1 5 10 15
 Asp Val Glu

<210> 385
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 385

Glu Ile Arg Trp Asp Phe Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Glu Asp

<210> 386

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 386

Glu Ser Leu Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Ser Gly

<210> 387

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 387

Glu Tyr Trp Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Asp Trp Gln

<210> 388

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 388

Lys Met Trp Ser Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 389

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 389

Met	Gly	Thr	Lys	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ala Glu Ala

<210> 390

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 390

Met	His	Glu	Trp	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Glu Ser Ser

<210> 391

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 391

Arg	Gly	Leu	His	Asp	Ala	Cys	Leu	Pro	Trp	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ala Gly Ser

<210> 392

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 392

Arg Leu Phe Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gln Gly Glu

<210> 393

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 393

Ser Gly Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Glu Gly

<210> 394

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 394

Ser Met Phe Phe Asp His Cys Leu Pro Met Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Ala Glu Gln

<210> 395

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 395

Val Gly Glu Trp Asp Ile Cys Leu Pro Asn Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Arg Glu

<210> 396

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 396

Trp	Trp	Met	Ala	Asp	Arg	Cys	Leu	Pro	Leu	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Arg Gly Asp

<210> 397

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 397

Trp	Trp	Val	Arg	Asp	Leu	Cys	Leu	Pro	Thr	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Ser Gly Lys

<210> 398

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 398

Tyr	Phe	Asp	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
1				5					10				15	

Gly Ser Asp

<210> 399

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 399

Thr Leu Phe Gln Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Glu Ser

<210> 400

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 400

Trp Phe Pro Lys Asp Arg Cys Leu Pro Val Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Arg His

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 401

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 402

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 403

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu

<210> 404

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 404

Gly Glu Trp Trp Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Glu Glu Asp
20

<210> 405

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 405

Gln Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
1 5 10 15

Trp Glu Asp Asp Phe
20

<210> 406

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 406

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp

<210> 407

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 407

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu

<210> 408

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 408

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

<210> 409

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 409

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
5 10

<210> 410

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 410

Arg	Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys
				5					10			

<210> 411

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 411

Leu	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu
1				5					10					15

Asp

<210> 412

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 412

Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Asp
1				5					10					15

<210> 413

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 413

Glu	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Glu	Asp
				5					10				

<210> 414

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 414

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 415

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 415

Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 416

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 416

Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
5 10

<210> 417

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 417

Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
5 10

<210> 418

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 418

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

5 10

<210> 419

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 419

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu
5 10

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 420

Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
5 10

<210> 421

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 421

Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys
5

<210> 422

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<400> 422

Gly Gly Gly Ser

<210> 423

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 6

<223> Unknown amino acid

<400> 423

Asp	Xaa	Cys	Leu	Pro	Xaa	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp
				5					10	

<210> 424

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 424

Xaa	Asp	Ile	Cys	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Cys	Leu	Trp	Xaa
				5						10		

<210> 425

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 13

<223> Unknown amino acid

<400> 425

Xaa Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Xaa
5 10

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1-2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-15

<223> Unknown amino acid

<400> 426

Xaa Xaa Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 427

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence is synthesized

<220>

<221> Unsure

<222> 1-2

<223> Unknown amino acid

<220>

<221> Unsure

<222> 14-15

<223> Unknown amino acid

<400> 427

Xaa Xaa Asp Leu Cys Leu Arg Asp Trp Gly Cys Leu Trp Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 428
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 428
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn
 20 25 30
 Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 80 85 90
 His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 95 100 105
 Ile Lys

<210> 429
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> sequence is synthesized

<400> 429
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
 20 25 30
 Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45

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