



등록특허 10-2760380



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월31일
(11) 등록번호 10-2760380
(24) 등록일자 2025년01월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7000975
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월18일
심사청구일자 2021년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2018년01월11일
- (65) 공개번호 10-2018-0030518
- (43) 공개일자 2018년03월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/042862
- (87) 국제공개번호 WO 2017/011837
국제공개일자 2017년01월19일
- (30) 우선권주장
62/193,309 2015년07월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020130031241 A

- (73) 특허권자
인하브리스 바이오사이언스, 임크.
미국 캘리포니아 92037 라 호야 엔. 토리 파인스
로드 11025 스위트 140
- (72) 발명자
티머 존 씨.
미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노
스 토리 파인스 로드 11099
존스 카일 에스.
미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노
스 토리 파인스 로드 11099
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

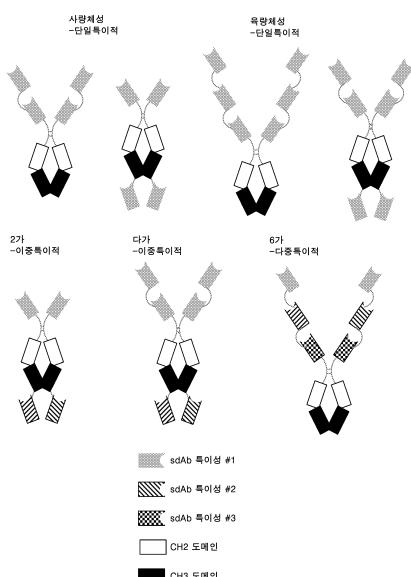
전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 다가 및 다중특이적 DR5-결합 융합 단백질

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 TNF 수용체 슈퍼페밀리(TNFRSF)의 구성원인 사멸 수용체 5(DR5)와 특이적으로 결합하는 분자에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 적어도 DR5에 결합하는 다가 및 다중특이적 분자에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

C07K 2317/22 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/35 (2013.01)

C07K 2317/567 (2013.01)

C07K 2317/569 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

(72) 발명자

라자이 아미르 에스.

미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노스
토리 파인스 로드 11099

후세인 아브라함

미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노스
토리 파인스 로드 11099

데브루 퀸

미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노스
토리 파인스 로드 11099

월리스 케이틀린 엠.

미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노스
토리 파인스 로드 11099

에用微信 브랜단 피.

미국 92037 캘리포니아주 라 콜라 스위트 130 노스
토리 파인스 로드 11099

명세서

청구범위

청구항 1

사멸 수용체 5(DR5)에 결합하고 복수의 DR5 결합 도메인(DR5BD)을 포함하는 단리된 폴리펩타이드로서, 각 DR5BD는, 각각 서열식별번호: 128, 131, 및 130의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 VH_H이고;

각 VH_H는 카밧에 따른 돌연변이 Leu11Glu(L11E)를 포함하고, 인접 DR5BD는 아미노산 링커에 의해 작동가능하게 연결되는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 각 DR5BD는 서열식별번호: 87, 89, 및 17-20으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH_H인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 각 DR5BD는 서열식별번호: 87, 89, 및 17-20으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH_H인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항에 있어서, 단일특이적인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항에 있어서, 단리된 폴리펩타이드는 다중특이적 또는 이중특이적이거나; 상기 폴리펩타이드는 제2 항원과 결합하는 적어도 제2 결합 도메인(BD2)을 포함하는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항에 있어서, 각 DR5BD는 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항에 있어서, 각 VH_H는 인간화된 VH_H인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서, 각 DR5BD는 서열식별번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 VH_H인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 DR5BD는 2개의 DR5BD인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 DR5BD는 4개의 DR5BD인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 DR5BD는 6개의 DR5BD인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각 아미노산 링커는 5-20개의 아미노산으로 이루어진 것인 단리된

폴리펩타이드.

청구항 13

제12항에 있어서, 각 아미노산 링커는 글리신 및 세린으로 구성되는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 14

제13항에 있어서, 각 아미노산 링커는 GGSGGS(서열식별번호: 11); GGSGGSAGGS(서열식별번호: 12); GGSGCGSGSGGS(서열식별번호: 13); 및 GGSGCGSGSGGS(서열식별번호: 14)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항에 있어서, 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제8항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 글로불린 헌지 영역 및 면역 글로불린 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드.

청구항 17

제16항에 있어서, 면역 글로불린 헌지 영역은 EPKSSDKTHTCPPC(서열식별번호: 6), DKTHTCPPC(서열식별번호: 7), ESKYGPPCPPC(서열식별번호: 8)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 18

제16항에 있어서, 면역 글로불린 Fc 영역은 IgG1 Fc 영역, IgG2 Fc 영역, IgG3 Fc 영역, 또는 IgG4 Fc 영역인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 19

제16항에 있어서, 면역 글로불린 Fc 영역은 서열식별번호: 1-5 또는 127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 DR5BD-링커-DR5BD-링커-헌지-Fc 구조의 동종이량체이고, 각 DR5BD는 인간화된 VHH 서열인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항에 있어서, Fc 영역 폴리펩타이드에 융합된 서열식별번호: 113의 아미노산 서열의 동종이량체인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 22

사멸 수용체 5(DR5)에 결합하는 단리된 폴리펩타이드로서, 서열식별번호: 2의 Fc 영역 폴리펩타이드에 융합된 서열식별번호: 113의 아미노산 서열을 포함하고, 생리학적 조건 하에서 동종이량체인 단리된 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 25

제24항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 26

제24항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 27

제25항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 28

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 발현하는 숙주 세포.

청구항 29

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포로서, 상기 숙주 세포는 제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 분비하는, 숙주 세포.

청구항 30

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 제조 방법으로서, 상기 폴리펩타이드의 발현에 적합한 조건 하에서 제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 발현하는 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는 폴리펩타이드의 제조 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 폴리펩타이드를 단리하는 것을 더 포함하는 제조 방법.

청구항 32

제1항 내지 제8항 및 제22항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 종양 파괴를 증진시키기 위해 면역 세포를 조절하기 위한 약학적 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2015년 7월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/193,309호를 우선권으로 주장하며, 이의 내용을 그 전체로 본원에 참고로 인용한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 TNF 수용체 슈퍼페밀리(TNFRSF)의 구성원인 사멸 수용체 5(DR5)와 특이적으로 결합하는 분자에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 적어도 DR5에 결합하는 다가 및 다중특이적 분자에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리는 다수의 구조적으로 관련된 세포 표면 수용체로 구성된다. 다양체 리간드에 의한 활성화는 대다수의 이러한 수용체의 공통적인 특징이다. TNFRSF의 많은 구성원은 적절히 활성화되면 수많은 병리학에서 치료 효용을 갖는다. 중요하게도 이러한 수용체를 적절히 작동시키기 위해서는 종종 고차원 클러스터링이 필요하며 종래의 2가 항체는 이것에는 이상적이지 않다. 따라서, TNFRSF의 보다 효능 있는 작용제 분자에 대한 치료 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 적어도 사멸 수용체 5(DR5, 또한 TRAIL 수용체 2(TRAILR2) 또는 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 구성원 10B(TNFRSF10B)로도 공지됨)에 결합하는 다가 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 이를 DR5 결합 융합 폴리펩타이드는 또한 본원에서 DR5-표적화 분자로도 지칭된다. DR5는 TNF 수용체 슈퍼페밀리(TNFRSF) 및 TNF-관련 세포사멸-유발 리간드(TRAIL)에 결합하는 TNF-수용체 슈퍼페밀리의 세포 표면 수용체의 구성원이다. TRAIL은 건강한 세포 집단에서 원하지 않는 감염된 악성 세포를 선택적으로 제거함으로써 포유동물 발달 및 숙주 방어에 중요한 역할을 위해 진화했다. TNF 수용체 패밀리 구성원인 DR4 또는 DR5에 결합할 때, TRAIL은 카스파제-의존성 세포사멸을 통해 세포사멸을 유도한다. DR5는 TRAIL 경로의 관측 종양 편향된 활성을 촉진시키는 종양 세포에 대한 주요 수용체인 것으로 여겨진다. DR5는 자연 리간드 TRAIL에 의해 활성화되어 3개의 DR5 수용체를 근접

하게 가져와 세포내 카스파제-8을 활성화시키고 카스파제-9와 카스파제-3과 같은 다른 사멸-유도성 카스파제의 활성화를 개시한다. 따라서, 이러한 세포사멸 경로의 개시에는 효율적인 세포사멸을 위한 DR5 수용체의 클러스터링이 필요하다.

[0007] TNF 수용체 슈퍼페밀리(TNFRSF)의 구성원을 표적으로 하는 통상적인 항체는 DR4, DR5, GITR 및 OX40에 대한 활성 항체에 대한 Fc-감마 수용체(Fc γ R)의 필요성에 의해 입증되는 바와 같이 충분한 작용제 활성을 달성하기 위해 외인성 가교 결합을 필요로 하는 것으로 나타났다(문헌[Ichikawa et al 2001 al Nat. Med. 7, 954-960], [Li et al 2008 Drug Dev. Res. 69, 69-82]; [Pukac et al 2005 Br. J. Cancer 92, 1430-1441]; [Yanda et al 2008 Ann. Oncol. 19, 1060-1067]; [Yang et al 2007 Cancer Lett. 251:146-157]; [Bulliard et al 2013 JEM 210(9): 1685]; [Bulliard et al 2014 Immunol and Cell Biol 92: 475-480]). Fc γ R을 통한 가교 결합 이외에, 올리고머성 리간드 또는 항체 결합 실체(예컨대, 단백질 A 및 2차 항체)의 첨가를 포함하는 다른 외인성 제제가 항-TNFRSF 항체 클러스터링 및 하류 신호전달을 향상시키는 것으로 입증되었다. 예를 들어, CD137 항체인 PF-05082566의 시험관내 작용제 활성은 2차 항체를 통한 가교 결합을 필요로 한다(문헌[Fisher et al Cancer Immunol Immunother 2012 61:1721-1733]). 이러한 결과는 이량체를 넘어서는 TNFRSF의 클러스터링의 필요성을 시사한다.

[0008] 암 치료를 위해 TRAIL 경로를 임상적으로 이용하려는 노력은 자연적 리간드 TRAIL의 재조합 버전과 DR5에 특이적인 항체에 의존적이다. DR5를 표적으로 하는 항체 작용제는 전임상 시험관내 실험에서 가교제를 필요로 했다. 예를 들어, DR5 리간드 TRAIL의 첨가는 항-DR5 항체인 AMG655의 세포사멸 유도 능력을 향상시켰다(문헌[Graves et al 2014 Cancer Cell 26: 177-189]). 통상적인 항체는 2가이고 2개의 DR5 수용체만(각각의 FAB 아암(arm) 당 하나)을 클러스터링할 수 있다. TNFRSF의 다른 구성원과 일치되게, 2개의 DR5 수용체의 클러스터링은 신호전달을 매개하고 시험관내에서 세포사멸 경로를 활성화시키는 데 불충분하다. 놀랍게도 인간 암의 전임상 마우스 모델에서 DR5 표적 항체의 생체내 투여는 다양한 종양 유형에서 유의적인 활성을 나타내었다. 이러한 활성은 나중에 마우스 Fc감마R(Fc γ R) 수용체에 의존적인 것으로 나타났다. 인간에 대한 임상 연구는 이러한 전임상 마우스 모델에서 보여진 견고한 반응을 재현하지 못했다. 인간에서의 활성의 결여는 불충분한 항체 가교 결합으로 인한 것으로 가정된다. 이것은 면역 손상된 마우스와 인간 암 환자 간의 혈청 IgG, Fc γ R 및/또는 TRAIL 농도의 차이 때문일 수 있다.

[0009] 본 발명은 직접적인 세포사멸을 매개하는 DR5 신호전달을 강력하게 작용화시킬 수 있는 DR5를 표적으로 하는 다가 융합 단백질을 제공한다. 본 발명의 융합 단백질은 2가, 3가, 4가, 5가 또는 6 가일 수 있다. 중요하게도, 본 발명의 융합 단백질은 외인성 가교 결합제와 독립적으로 DR5 발현 세포의 세포사멸을 유도할 수 있다.

[0010] 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 DR5에 결합하는 결합 도메인(DR5BD)을 포함한다. 바람직한 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR4, 데코이 R1, 데코이 R2, 오스테오퐽틴 또는 임의의 다른 TNFRSF 구성원에 결합하지 않는다. 바람직한 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 인간 및 시노몰거스 원숭이 DR5를 결합시킨다. 일부 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR5와 이의 리간드 TRAIL의 상호작용을 차단한다. 다른 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR5와 이의 리간드 TRAIL의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 DR5 상에 별개의 에피토프를 인식하는 다중 DR5 결합 DR5BD를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 다중 DR5 결합 DR5BD를 포함하는데, 여기서 일부 DR5BD는 DR5-TRAIL 상호작용을 차단하고 다른 것은 DR5-TRAIL 상호작용을 차단하지 않는다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 DR5 표적화 융합 단백질은 종양 세포의 직접적인 세포사멸을 유도한다. 본 발명의 DR5 표적화 융합 단백질은 혈액학적 및 고형 특성의 종양을 치료하는 데 유용하다.

[0011] 본 발명은 2개 이상의 DR5 결합 도메인(DR5BD)을 포함하는 다가 DR5 결합 융합 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 신생물(neoplasm)을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 종양 세포 상에 발현된 DR5와 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 상이한 DR5BD를 함유하며, 여기서 각각의 DR5BD는 DR5와 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 다중 카피(copy)를 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 2개 이상의 카피를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 3개 이상의 카피를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 4개 이상의 카피를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 5개 이상의 카피를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 6개 이상의 카피를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD의 6개 이상의 카피를 함유한다.

- [0012] 본 발명의 다가 DR5 결합 융합 단백질은 외인성 가교 결합체를 필요로 하지 않고 손상된, 형질전환된, 바이러스 감염된 또는 신생 세포의 직접적인 세포사멸을 유도할 수 있다. 또한, 본 발명의 DR5 결합 융합 단백질은 정상적인 비-형질전환 세포, 비-바이러스 감염 또는 비-신생 세포의 직접적인 세포사멸을 유도하지 않는다. 중요하게도, 본 발명의 DR5BD 및 이로 구성된 융합 단백질은 일부 인간 대상체에 존재하는 단일 도메인 항체에 대한 선제 항체에 의한 인식을 감소시키거나 제거하였다.
- [0013] TAS266은 Fc γ R에 의한 추가의 가교 결합을 필요로 하지 않고 2가 항체에 비해 우수한 세포사멸 유도 용량을 나타내는 4가 인간화 DR5-표적화 나노바디(nanobody)-기반 치료제이다. (문헌[Huet, H.A., et al., Multivalent nanobodies targeting death receptor 5 elicit superior tumor cell killing through efficient caspase induction. *mAbs* Vol. 6, Iss. 6, 2014]).
- [0014] 종래에는 건강한 인간 대상체의 대량적인 절반이 인간 VH 도메인 내의 에피토프를 표적으로 하는 인간 항-VH자 가항체(HAVH)로 알려진 인간 단일 도메인 항체를 인식하는 선제 항체를 보유하고 있다고 예측되었다(문헌 [Holland et al. *J Clin Immunol* (2013) 33:1192-1203]). 따라서, 표적 에피토프가 암호화되어 있고 인간 배아 골격 영역 내에 위치하는 것처럼 인간화된 낙타파-유래된 VHH가 HAVH 자가항체에 의해 인식될 것으로 예상된다. HAVH 자가항체(본원에서 항-약물 항체(ADA) 또는 항-단일 도메인 항체(ASDA)라고도 함)의 상호작용은 향상된 클러스터링 및 활성화를 유발할 수 있다. 이러한 가설과 일치되게, I상 임상 시험에서, TAS266의 투여는 간독성을 나타내는 상승된 AST 및 ALT 수준을 유도하였다. TAS266 시험 종료로 이어지는 4명의 환자 중 3명에서 효소 수치가 상승했다. 간독성의 임상 징후를 보이는 3명의 환자는 독성을 일으키는 DR5 수용체의 ADA-유도된 과다-클러스터링을 시험 연구자에 의해 의심을 갖게 하는 선제 ADA를 가지고 있었다는 것에 주목했다. ADA가 없는 1명의 환자는 독성 징후를 나타내지 않았다(이삭(Isaacs R), 빌릭(Bilic S), 켄트쉬(Kentsch K), 휴에트(Huet HA), 호프만(Hofmann M), 라스코(Rasco D), 쿤다말(Kundamal N), 탕(Tang Z), 쿡세이(Cooksey J), 마히팔(Mahipal A). DR5 수용체를 표적으로 하는 새로운 4가 작용제 나노바디®인 TAS266에 대한 I상 시험에서의 예기치 않은 간독성. *Papadopoulos KP1, Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 May;75(5):887-95. doi: 10.1007/s00280-015-2712-0. Epub 2015 Feb 27). 이러한 아이디어를 뒷받침하는 것으로는, DR5 작용제의 응집된 형태가 간독성을 유도하지만 비-응집된 형태는 유도하지 않는다는 것으로 잘 입증되었다(문헌[J Lemke, S von Karstedt, J Zinngrebe and H Walczak. Getting TRAIL back on track for cancer therapy. *Cell Death and Differentiation* (2014) 21, 1350-1364]).
- [0015] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 DR5BD를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 DR5BD의 2개 이상의 카페를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 DR5BD의 3개 이상의 카페를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 DR5BD의 4개 이상의 카페를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 DR5BD의 5개 이상의 카페를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 DR5BD의 6개 이상의 카페를 함유한다.
- [0016] 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR1); 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 3(CDR3)를 포함하는 하나 이상의 DR5BD를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 2개 이상의 카페를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 2개 이상의 카페를 함유한다.

역 글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 3개 이상의 카페; 및 서열식별번호: 1 내지 5 또는 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 면역 글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 4개 이상의 카페; 및 서열식별번호: 1 내지 5 또는 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 면역 글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 5개 이상의 카페; 및 서열식별번호: 1 내지 5 또는 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 면역 글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 서열식별번호: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 및 188로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열식별번호: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 및 189로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열식별번호: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 DR5BD의 6개 이상의 카페; 및 서열식별번호: 1 내지 5 또는 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 면역 글로불린 Fc 영역 폴리펩타이드를 함유한다.

[0019]

일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 92 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 92 내지 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0020]

본 발명의 융합 단백질은 비-가교 2가 항체와 비교하여 TNFRSF 구성원의 클러스터링을 향상시킬 수 있다. 본 발명의 융합 단백질에 의해 매개되는 향상된 클러스터링된 TNFRSF 구성원은 비-가교 2가 항체와 비교하여 TNFRSF-의존성 신호전달을 향상시킨다. 대부분의 구현예에서, 융합 단백질은 3개, 4개, 5개 또는 6개와 같이 2개 초과의 DR5BD를 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DR5BD 및 비-TNFRSF 구성원 항원을 향한 결합 도메인을 포함할 것이다. 이들 구현예에서, 비-TNFRSF 항원의 상호작용은 부가적인 가교결합 기능을 제공할 수 있고 TNFRSF 활성화는 단지 하나 또는 두 개의 DR5BD만으로 달성된다. 이들 구현예에서, 융합 단백질은 다중특이적이며 2개의 별개의 항원에 결합한다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 3개 이상의 DR5BD 및 DR5 이외의 항원을 향한 결합 도메인을 포함하며, 여기서 이러한 부가적인 항원과의 상호작용은 DR5BD 함유 부분만으로 달성되는 것 이상으로 DR5 클러스터링을 증가시키지 않고 대상체 내 특정 부위에 융합 단백질의 DR5 작동 활성을 집중시키는 생물분포 이점을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 4가 DR5 결합 융합 단백질은 특정 부위에 활성을 집중시키는 추가적인 항원 결합 도메인을 포함할 수 있으나, 이러한 추가적인 항원 결합 도메인이 결핍된 4가 DR5 결합 융합 단백질에 의해 달성된 것 이상으로 작용제 활성을 증강시키지 않는다.

[0021]

일부 구현예에서, 본 발명의 DR5BD는 scFv, Fab, 단일 도메인 항체(sdAb), V_{NAR} 또는 VHH를 포함하는 항체 또는 항체 단편으로부터 유도된다. 바람직한 구현예에서, DR5BD는 인간 또는 인간화된 sdAb이다. sdAb 단편은 VHH, V_{NAR}, 가공된 VH 또는 VK 도메인으로부터 유도될 수 있다. VHH는 낙타과 중쇄 유일한 항체로부터 생성될 수 있다. V_{NAR}은 연골성 어류 중쇄 유일한 항체로부터 생성될 수 있다. 계면 공학 및 특정 배아 계열의 선택을 포함하여 종래의 헤테로이량체 VH 및 VK 도메인으로부터 단량체성 sdAb를 생성하기 위한 다양한 방법이 수행되었다.

다른 구현예에서, DR5BD는 비제한적인 예로서 설계된 안키린 반복 단백질(다르핀(darpin)), 아비머(avimer), 안티칼린/리포칼린, 센티린 및 피노머와 같은 비-항체 골격 단백질로부터 유도된다.

[0022] 일반적으로, 본 발명의 융합 단백질은 링커 폴리펩타이드를 통해 작동가능하게 연결된 2개 이상의 DR5BD로 이루어진다. 본 발명의 융합 내 특이적 DR5BD로서의 sdAb 단편의 이용은 다수의 이중/다중특이적 항체 접근법에 공통적인 중쇄:경쇄 짰어링(pairing) 오류 문제를 피할 수 있는 이점을 갖는다. 또한, 본 발명의 융합 단백질은 많은 이중 특이적 항체에 의해 필요한 긴 링커의 사용을 회피한다.

[0023] 일부 구현예에서, 융합 단백질의 모든 DR5BD는 DR5상의 동일한 에피토프를 인식한다. 예를 들어, 본 발명의 융합 단백질은 DR5상의 다양한 에피토프에 대해 별개의 인식 특이성을 갖는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 DR5BD를 혼입시킬 수 있다. 이들 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 DR5의 별개의 영역을 표적으로 하는 다수의 DR5BD를 함유한다. 일부 구현예에서, DR5BD는 DR5상의 상이한 에피토프를 인식하거나 DR5 및 별개의 항원상의 에피토프를 인식할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 DR5 및 적어도 제 2 항원과 결합하는 DR5BD를 포함하는 다중특이적 융합 단백질을 제공한다.

[0024] 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 단일 폴리펩타이드로 구성된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 하나 이상의 폴리펩타이드로 구성된다. 예를 들어, 헤테로이량체화 도메인은 비대칭 융합 단백질을 구성하기 위해 융합 단백질에 혼입된다. 예를 들어, 면역 글로불린 Fc 영역이 융합 단백질에 혼입되는 경우, CH3 도메인은 동종이량체화 도메인으로 사용되거나 또는 헤테로이량체화를 가능하게 하도록 CH3 이합체 계면 영역이 돌연변이될 수 있다.

[0025] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 대량 말단에서 DR5BD를 함유한다. 예를 들어, DR5BD는 융합 단백질의 아미노-말단(N-말단) 부분 및 융합 단백질의 카복시-말단(C-말단) 부분 모두에 위치한다. 다른 구현예에서, 모든 DR5BD는 융합 단백질의 동일한 말단에 존재한다. 예를 들어, DR5BD는 융합 단백질의 아미노 또는 카복실 말단 부분에 존재한다.

[0026] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 면역 글로불린 Fc 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 면역 글로불린 Fc 영역은 IgG1 이소타입(isotype), IgG2 이소타입, IgG3 이소타입 및 IgG4 서브클래스로 이루어진 군으로부터 선택된 IgG 이소타입이다.

[0027] 일부 구현예에서, 면역 글로불린 Fc 영역 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 IgG 이소타입이다. 예를 들어, 융합 단백질의 면역 글로불린 Fc 영역은 인간 IgG1 이소타입으로, 다음과 같은 아미노산 서열을 갖는다:

PAPEELIGGAPS VFLFPPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDSHE DPEVKFNWYV
DGVEVHNNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH

[0028] EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열식별번호: 1)

[0030] 일부 구현예에서, 면역 글로불린 Fc 영역 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG1 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0031] 일부 구현예에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 융합 단백질 예를 들어 Asn297Ala(N297A) 또는 Asn297Asp(N297D)의 글리코실화를 방지하기 위해 아미노산 Asn297(박스형, 카밧(Kabat) 넘버링)에서 변형된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용 예를 들어 Leu235Glu(L235E) 또는 Leu235Ala(L235A)를 변형시키기 위해 아미노산 Leu235(박스형, 카밧 넘버링)에서 변형된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 상호작용 예를 들어 Leu234Ala(L234A)를 변형시키기 위해 아미노산 Leu234(박스형, 카밧 넘버링)에서 변형된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 아미노산 234 및 235 예를 들어 Leu234Ala 및 Leu235Ala(L234A/L235A) 또는 Leu234Val 및 Leu235Ala(L234V/L235A) 모두에서 변형된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해 Gly235에서 변형된다. 예를 들어, Gly235는 융합 단백질로부터 결실된다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 아미노산 Gly236에서 변형되어 CD32A 예를 들어 Gly236Ala(G236A)와의 상호작용을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 Lys447(카밧의 EU 지수 [Kabat et al. 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest])가 결핍되어 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해 다음 위치 중 하나 이상에서 변경된다: Leu 234 (L234), Leu235 (L235), Asp265 (D265), Asp270 (D270), Ser298 (S298), Asn297 (N297), Asn325 (N325) 또는 Ala327 (A327). 예를 들어, Leu 234Ala (L234A), Leu235Ala (L235A), Asp265Asn (D265N), Asp270Asn (D270N), Ser298Asn (S298N), Asn297Ala (N297A), Asn325Glu (N325E) 또는 Ala327Ser (A327S). 바람직한 구현예에서, Fc 영역 내의 변형은 Fc-수용체-감마 수용체에 대한 결합을 감소시키면서도 신생아 Fc 수용체(FcRn)와의 결합에 대한 영향을 최소화한다.

[0033] 일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키는 다음 위치 중 하나 이상에서 아미노산이 결핍되어 있다: Glu233 (E233), Leu234 (L234) 또는 Leu235 (L235). 이들 구현예에서, 이들 3개의 아미노산의 Fc 결실은 보체 단백질 C1q 결합을 감소시킨다.

PAPGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDG
EVHNAKTAKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
EKTISKAKGQ PREPQVYTLPL PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SEFLYSLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL

[0034]

HNHYTQKSL S LSPGK (서열식별번호: 2)

[0035]

일부 구현예에서, 융합 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG2 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0036]

일부 구현예에서, 융합 단백질의 면역 글로불린 Fc 영역 또는 면역학적으로 활성인 단편은 인간 IgG2 이소타입으로, 다음과 같은 아미노산 서열을 갖는다:

PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD
GVEVHNAKTAKPR EEQQFNISTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA

[0037]

PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPSSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDISVE
WESNGQPENN YKTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE

[0038]

ALHNHYTQKS S LSLSPGK (서열식별번호: 3)

[0039]

일부 구현예에서, 융합 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG2 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0040]

일부 구현예에서, 인간 IgG2 Fc 영역은 아미노산 Asn297(박스형)에서 변형되어 항체 예를 들어 Asn297Ala(N297A) 또는 Asn297Asp(N297D)의 글리코실화를 방지한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 Fc 영역은 Lys447(카밧의 EU 지수[Kabat et al. 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest])가 결핍되어 있다.

[0041]

일부 구현예에서, 융합 단백질의 면역 글로불린 Fc 영역 또는 면역학적으로 활성인 단편은 인간 IgG3 이소타입으로, 다음과 같은 아미노산 서열을 갖는다:

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFKWYV
DGVEVHNAKT KPREEQYFNIST FRVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
APIEKTISKTK KGQPREPQVY TLPPSREEMTK KNQVSLTCLVK KGFPYPSDI
EWESSGQOPEN NYNTTPPMLDS SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNIFSCSVMH

[0042]

EALHNFTQK SLSLSPGK (서열식별번호: 4)

[0043]

일부 구현예에서, 항체 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG3 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

리펩타이드 서열을 포함한다.

[0047] 일부 구현예에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 항체 예를 들어 Asn297Ala(N297A) 또는 Asn297Asp(N297D)의 글리코실화를 방지하기 위해 아미노산 Asn297(박스형, 카밧 넘버링)에서 변형된다. 일부 구현예에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 아미노산 435에서 변형되어 반감기 예를 들어 Arg435His(R435H)를 연장시킨다. 일부 구현예에서, 인간 IgG3 Fc 영역은 Lys447(카밧의 EU 지수[Kabat et al. 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest])가 결핍되어 있다.

[0048] 일부 구현예에서, 융합 단백질의 면역 글로불린 Fc 영역 또는 면역학적으로 활성인 단편은 인간 IgG4 이소타입으로, 다음과 같은 아미노산 서열을 갖는다:

PAPEE~~E~~GGPS VFLFPPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDVSQE DPEVQFNWYV
DGVEVHNAKT KPREEQF~~N~~ST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH

[0049]

EALHNHYTQK SLSLSLGK (서열식별번호: 5)

[0051]

일부 구현예에서, 항체 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 5의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG4 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0052]

일부 구현예에서, 융합 단백질의 면역 글로불린 Fc 영역 또는 면역학적으로 활성인 단편은 인간 IgG4 이소타입으로, 다음과 같은 아미노산 서열을 갖는다:

PAPELLGGPS VFLFPPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDVSQE DPEVQFNWYV
DGVEVHNAKT KPREEQF~~N~~ST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH

[0053]

EALHNHYTQK SLSLSLGK (서열식별번호: 127)

[0055]

일부 구현예에서, 항체 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 서열식별번호: 127의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG4 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0056]

다른 구현예에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 아미노산 235에서 Fc 수용체 상호작용 예를 들어 Leu235Glu(L235E)를 변경시키기 위해 변형된다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 항체 예를 들어 Asn297Ala(N297A) 또는 Asn297Asp(N297D)의 글리코실화를 방지하기 위해 아미노산 Asn297(박스형, 카밧 넘버링)에서 변형된다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 Fc 영역은 Lys447(카밧의 EU 지수[Kabat et al. 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest])가 결핍되어 있다.

[0057]

일부 구현예에서, 인간 IgG Fc 영역은 FcRn 결합을 향상시키도록 변형된다. FcRn에 대한 결합을 증진시키는 Fc 돌연변이의 예로는 Met252Tyr, Ser254Thr, Thr256Glu(각각 M252Y, S254T, T256E)(카밧 넘버링, 문헌[Dall'Acqua et al 2006, J. Biol Chem Vol. 281(33) 23514-23524]), Met428Leu 및 Asn434Ser(M428L, N434S)(문헌[Zalevsky et al 2010 Nature Biotech, Vol. 28(2) 157-159]), 또는 Met252Ile, Thr256Asp, Met428Leu(각각 M252I, T256D, M428L)(카밧의 EU 지수, 문헌[Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest])이다.

[0058]

본 발명의 융합 단백질이 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 구현예에서, Fc 폴리펩타이드는 돌연변이되거나 변형된다. 이러한 구현예에서, 돌연변이된 또는 변형된 Fc 폴리펩타이드는 카밧 넘버링 시스템을 사용하여 Met252Tyr 및 Met428Leu 또는 Met252Tyr 및 Met428Val(M252Y, M428L 또는 M252Y, M428V)과 같은 돌연변이를 포함한다.

[0059]

일부 구현예에서, 인간 IgG Fc 영역은 항체-의존성 세포성 세포독성(ADCC) 및/또는 보체-의존성 세포독성(CDC)을 변경시키기 위해 변형된다(예를 들면, 다음과 같은 문헌에 기재된 아미노산 변형: 문헌[Natsume et al.,

2008 Cancer Res, 68(10): 3863-72]; [Idusogie et al., 2001 J Immunol, 166(4): 2571-5]; [Moore et al., 2010 mAbs, 2(2): 181-189]; [Lazar et al., 2006 PNAS, 103(11): 4005-4010, Shields et al., 2001 JBC, 276(9): 6591-6604]; [Stavenhagen et al., 2007 Cancer Res, 67(18): 8882-8890]; [Stavenhagen et al., 2008 Advan. Enzyme Regul., 48: 152-164]; [Alegre et al, 1992 J Immunol, 148: 3461-3468]; [Reviewed in Kaneko and Niwa, 2011 Biodrugs, 25(1):1-11]). ADCC를 증진시키는 돌연변이의 예는 Ser239 및 Ile332에서의 변형 예를 들어 Ser239Asp 및 Ile332Glu(S239D, I332E)를 포함한다. CDC를 증진시키는 돌연변이의 예는 Lys326 및 Glu333에서의 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 카밧 넘버링 시스템을 사용하여 이들 위치 중 하나 또는 둘 다 예를 들어 Lys326Ala 및/또는 Glu333Ala(K326A 및 E333A)에서 변형된다.

[0060]

일부 구현예에서, 인간 IgG Fc 영역은 헤테로이량체화를 유도하도록 변형된다. Thr366에서 CH3 도메인 내에 아미노산 변형을 갖는 것은, 예를 들어 Try(T366W)와 같이 부피가 큰 아미노산으로 대체될 때, 각각 Thr366, Leu368 및 Tyr407 예컨대 Ser, Ala 및 Val(T366S/L368A/Y407V) 위치에서 부피가 덜 큰 아미노산으로 아미노산을 변형시킨 두 번째 CH3 도메인과 우선적으로 쌍을 이룰 수 있다. CH3 변형을 통한 헤테로이량체화는 대향하는 CH3 도메인 상에서 예를 들어 Ser354를 Cys(S354C)로 및 Y349를 Cys(Y349C)로 변화시킴으로써 디설파이드 결합의 도입에 의해 더욱 안정화될 수 있다(문헌[Carter, 2001 Journal of Immunological Methods, 248: 7-15] 참조).

[0061]

일부 구현예에서, 인간 IgG Fc 영역은 이량체화를 방지하도록 변형된다. 이들 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 단량체성이다. 예를 들어, 잔기 Thr366에서 하전된 잔기 예를 들면 Thr366Lys, Thr366Arg, Thr366Asp 또는 Thr366Glu(각각 T366K, T366R, T366D 또는 T366E)로의 변형은 CH3-CH3 이량체화를 방지한다.

[0062]

일부 구현예에서, 융합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해 다음 위치 중 하나 이상에서 변경된다: Leu 234 (L234), Leu235 (L235), Asp265 (D265), Asp270 (D270), Ser298 (S298), Asn297 (N297), Asn325 (N325) 또는 Ala327 (A327). 예를 들어, Leu 234Ala (L234A), Leu235Ala (L235A), Asp265Asn (D265N), Asp270Asn (D270N), Ser298Asn (S298N), Asn297Ala (N297A), Asn325Glu (N325E) 또는 Ala327Ser (A327S). 바람직한 구현예에서, Fc 영역 내의 변형은 Fc-수용체-감마 수용체에 대한 결합을 감소시키면서도 신생아 Fc 수용체(FcRn)와의 결합에 대한 영향을 최소화한다.

[0063]

일부 구현예에서, 융합 단백질은 면역 글로불린 힌지(hinge) 영역으로부터 유도된 폴리펩타이드를 함유한다. 힌지 영역은 임의의 인간 IgG 서브클래스로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 EPKSSDKTHTCPPC(서열식별번호: 6)의 서열을 갖는 변형된 IgG1 힌지를 함유할 수 있으며, 여기서 경쇄의 C-말단 시스테인과 함께 디설파이드를 형성하는 Cys220은 세린 예를 들어 Cys220Ser(C220S)로 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 서열 DKTHTCPPC(서열식별번호: 7)를 갖는 절단된 힌지를 함유한다.

[0064]

일부 구현예에서, 융합 단백질은 IgG4로부터 변형된 힌지를 가지며, 이는 서열 ESKYGPPCPPC(서열식별번호: 8)를 갖는 가닥 교환 예를 들어 Ser228Pro(S228P)을 방지 또는 감소시키기 위해 변형된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 링커 폴리펩타이드를 함유한다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 링커 및 힌지 폴리펩타이드를 함유한다.

[0065]

일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 N297에서 N-연결된 글리칸 사슬에 부착된 감소된 푸코스(Fucose)를 갖지 않거나 감소시켰다. FUT8 결핍된 세포주에서의 생성; 포유동물 세포 배양 배지 예를 들어 카스타노스페민(Castanospermine)에 대한 추가 억제제; 및 생성 세포주의 대사 공학 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 여러 가지 푸코실화 예방 방법이 있다.

[0066]

일부 구현예에서, DR5BD는 인간에서 발견된 선체 항체에 의한 인식을 제거하도록 설계되었다. 일부 구현예에서, 본 발명의 단일 도메인 항체는 위치 Leu11의 돌연변이 예를 들어 Leu11Glu(L11E) 또는 Leu11Lys(L11K)에 의해 변형된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 단일 도메인 항체는 카복시-말단 영역의 변화에 의해 변형되고, 예를 들어 말단 서열은 GQGTLVTVKPGG(서열식별번호: 9) 또는 GQGTLVTVEPGG(서열식별번호: 10) 또는 이의 변형으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명의 단일 도메인 항체는 위치 11의 돌연변이 및 카복시-말단 영역의 변화에 의해 변형된다.

[0067]

일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질의 DR5BD는 아미노산 링커를 통해 작동 가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 이들 링커는 본원에서 GS-링커로 표시되는 아미노산 글리신 및 세린으로 주로 구성된다. 본 발명의 융합 단백질의 GS-링커는 다양한 길이 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 아미노산 길이의 것일 수 있다.

- [0068] 일부 구현예에서, GS-링커는 GGSGGS, 즉, (GGS)₂(서열식별번호: 11); GGSGGSGGS, 즉, (GGS)₃(서열식별번호: 12); GGSGGSGGSGGS, 즉, (GGS)₄(서열식별번호: 13); 및 GGSGGSGGSGGSGGS, 즉, (GGS)₅(서열식별번호: 14)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0069] 일부 구현예에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 4가이다. 일부 구현예에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc, 여기서 VHH는 적어도 DR5와 결합하는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다.
- [0070] 일부 구현예에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 4가이다. 일부 구현예에서, 4가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: DR5BD-링커-DR5BD-링커-힌지-Fc, 여기서 DR5BD는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다.
- [0071] 일부 구현예에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 6가이다. 일부 구현예에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc, 여기서 VHH는 적어도 DR5와 결합하는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다.
- [0072] 일부 구현예에서, 다가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 6가이다. 일부 구현예에서, 6가 TNFRSF 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: DR5BD-링커-DR5BD-링커-DR5BD-링커-힌지-Fc, 여기서 DR5BD는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다.
- [0073] 일부 구현예에서, 본 발명의 DR5를 표적으로 하는 다가 융합 단백질은 아미노산 링커를 통해 작동 가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 이를 링커는 본원에서 GS-링커로 표시되는 아미노산 글리신 및 세린으로 주로 구성된다. 본 발명의 융합 단백질의 GS-링커는 다양한 길이 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 아미노산 길이의 것일 수 있다.
- [0074] 일부 구현예에서, GS-링커는 GGSGGS, 즉, (GGS)₂(서열식별번호: 11); GGSGGSGGS, 즉, (GGS)₃(서열식별번호: 12); GGSGGSGGSGGS, 즉, (GGS)₄(서열식별번호: 13); 및 GGSGGSGGSGGSGGS, 즉, (GGS)₅(서열식별번호: 14)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 다가 DR5 결합 융합 단백질은 4가이다. 일부 구현예에서, 4가 DR5 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc, 여기서 VHH는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다. 일부 구현예에서, VHH 서열은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 4가 DR5 결합 융합 단백질은 서열식별번호: 92 내지 118로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 다가 DR5 결합 융합 단백질은 6가이다. 일부 구현예에서, 6가 DR5 결합 융합 단백질은 다음과 같은 구조를 갖는다: VHH-링커-VHH-링커-VHH-링커-힌지-Fc, 여기서 VHH는 인간화된 또는 완전 인간 VHH 서열이다. 일부 구현예에서, VHH 서열은 서열식별번호: 15 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 6가 DR5 결합 융합 단백질은 서열식별번호: 119 내지 124로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0077] 도 1은 본 발명의 예시적인 다가 및 다중특이적 융합 단백질의 개략도이다.
- 도 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f 및 2g는 인간 DR5(도 2a, 2b, 2e, 2f 및 2g) 및 시노 DR5(도 2c 및 2d)에 대한 대표적인 DR5 VHH 또는 이의 인간화된 변이체의 결합을 입증하는 일련의 그래프이다. 도 2a, 2b, 2e, 2f 및 2g는 DR5를 발현하는 CHO 세포에서의 유동 세포계측법에 의해 평가된 인간 DR5에 대한 일부 VHH 및 인간화된 VHH의 결합을 입증한다. 도 2c 및 2d는 재조합 시노 DR5를 사용하여 ELISA에 의해 평가된 시노 DR5에 대한 VHH의 결합 및 인간화된 VHH의 결합을 입증한다. 도 2a, b, c, d 및 e에서, 사용된 DR5 표적화 융합 단백질은 2가이고, 사용된 포맷은 VHH-Fc 또는 인간화된 (hz)hzVHH-Fc이었다. 도 2f 및 2g에서, Fc-융합 단백질을 표적으로 하는 인간화된 4가(VHH-링커-VHH-Fc) DR5가 사용되었다.

도 3a, 3b 및 3c는 본 발명의 융합 단백질을 표적으로 하는 DR5의 직접적인 세포사멸 유도 능력을 입증하는 일련의 그래프이다. 모든 분석에서, Colo205 세포를 사용하였고 VHH를 표적으로 하는 DR5는 (A) H10-Fc(2가), (B) H10-링커-H10-Fc(4가) 또는 (C) H10-링커-H10-링커-H10-Fc(6가)로서 포맷된 H10이었다. 도 3a는 가교결합제가 사용되는 경우 2가 DR5 표적화 융합 단백질의 증가된 세포사멸 유도 능력을 입증하는 그래프이다. 도 3b는 2가

DR5 표적화 융합 단백질과 비교하여 4가 DR5 표적화 융합 단백질의 증가된 세포사멸 유도 능력을 입증하는 그래프이다. 도 3c는 2가 DR5 표적화 융합 단백질 및 TRAIL과 비교하여 4가 및 6가 DR5 표적화 융합 단백질의 증가된 세포사멸 유도 능력을 입증하는 그래프이다.

도 4a는 내성 세포주 Panc-1의 세포사멸을 유도하는 6가 DR5 표적화 융합 단백질의 능력을 나타내는 그래프이다. 비교를 위해 Colo205가 도시된다. VHH를 표적으로 하는 H10 DR5가 도시된다.

도 4b는 독소루비신이 첨가될 때 4가 DR5 표적화 융합 단백질에 대한 Panc-1의 향상된 감도를 나타내는 그래프이다. 도시된 VHH를 표적으로 하는 DR5는 인간화된 F03(hzF03)이며, hzF03-링커-hzF03-Fc로 포맷된다.

도 5는 Colo-205 세포를 갖는 뮤린(murine) 종양 이종이식 모델에서 본 발명의 4가 DR5 표적화 융합 단백질의 항-종양 활성을 설명하는 그래프이다. 융합 단백질은 IV 투여를 통해 매주 1 mg/kg으로 4주간 투약되었다. 종양이 약 300 mm³에 도달할 때 투약을 시작했다.

도 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i 및 6j는 다양한 세포주(도 6a 및 6b) Colo-205, Panc-1(도 6c 및 6j), JL-1(도 6d), HCT-116(도 6e), NCI-H28(도 6f), NCI-H460(도 6g), HT-29(도 6h) 및 MSTO-211H(도 6i)에서 TAS266(PCT 공개 제WO2011/098520A1에 기재된 4가 DR5 나노바디)와 비교하여 본 발명의 일부 4가 DR5 표적화 융합 단백질의 직접적인 세포사멸 유도 능력을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 6a 내지 6d에서, VHH를 표적으로 하는 DR5는 hzVHH-링커-hzVHH-Fc로 포맷된 1F5(hz1F5)의 인간화된 변이체이다. 도 6e 내지 6j에서, VHH를 표적으로 하는 DR5는 hzVHH-링커-hzVHH-Fc 변이체로 포맷된 1F2(hz1F2) 또는 2C6(hz2C6)의 인간화된 변이체이다.

도 7a는 본 발명의 TAS266(PCT 공개 제WO/2011/098520A1에 기재된 4가 DR5 나노바디) 및 인간화된 4가 1F5(Tet-hz1F5v5)의 자가항체 인식의 차이를 설명하는 그래프이다. 이 그래프는 45명의 인간 공여자의 혈청 결과를 보여준다. 카파 또는 람다 경쇄를 함유하는 자가항체는 각각의 항-인간 Ig 카파 또는 항-인간 Ig 람다 HRP-공액화된 2차 항체를 사용하여 별개의 분석에서 검출되었다. 데이터는 각각 람다 또는 카파 경쇄를 갖는 IgG 항체의 양성 대조군에 대해 표준화된다. TAS266은 중요한 자가항체 인식을 나타내지만 Tet-hz1F5v5의 자가항체 인식은 IgG 대조 배경의 것으로 감소된다.

도 7b는 다수의 인간 공여자(IVIG, 가뮤넥스(Gamunex®)-C, 그리풀스(Grifols))로부터의 풀 혈청이 TAS266을 포함하는 단일 도메인 항체(sdAb)를 인식하는 일부 IgG 항체를 함유함을 입증하는 그래프이다.

도 7c는 IVIG 내 자가항체에 의한 TAS266의 인식이 1차 인간 간세포의 세포사멸을 유도함을 입증하는 그래프이다.

도 8a 및 8b는 간 전구 세포주 유래의 말단 분화된 간세포인 HepRG™ 상에 TAS266의 자가항체 인식-의존성 간독성을 나타내지만 Tet-hz1F5v5는 그렇지 않음을 나타내는 일련의 그래프이다. 도 8a에서, IncuCyte Zoom 라이브셀 이미저(에센 바이오사이언시스(Essen Biosciences))를 갖는 카스파제-3/7-특이적 형광 기질을 사용하여 세포사멸을 모니터링하였고, 48시간 째에 데이터가 나타났다. 도 8b에서, 세포사멸은 셀타이터(CellTiter) 글로(Glo) 분석(프로메가(Promega))을 사용하여 48시간 후 모니터링하였다. IVIG(가뮤넥스®-C, 그리풀스)는 항체풀을 함유한 sdAb-유도된 자가항체로 사용되었다.

도 9a, 9b, 9c 및 9d는 본 발명의 4가 DR5 표적화 융합 단백질이 아닌 TAS266의 자가항체 인식-의존성 간독성을 입증하는 일련의 그래프이다. HepaRG™ 세포는 인간 간세포의 대체물로 사용되었다. IVIG(가뮤넥스®-C, 그리풀스)는 항체 풀을 함유한 sdAb-유도된 자가항체로 사용되었다. 도 9a 및 9c는 독립적인 48시간 분석을 도시하고, 자가항체에 의해 가교될 때 TAS266이 간독성을 유도한다는 것을 입증한다. hzVHH-링커-hzVHH-Fc로 포맷된, 본 발명의 4가 DR5 표적화 융합 단백질, hz1F5, hz1F2 또는 hz2C6에 가교결합 항-인간 Fc 2차 항체가 첨가되는 경우 중등도의 간독성이 관찰되었다. 세포 생존력은 셀타이터 글로(프로메가)에 의해 평가되었다. 도 9d는 아미노산 위치 Leu11 및 4개의 DR5 sdAb(FIX-TAS266, 서열식별번호: 126) 각각의 C-말단 영역에서 변형될 때 TAS266의 자가항체 인식-의존성 간독성의 감소를 도시한다. 이 데이터는 IVIG의 존재하에 FIX-266의 간독성이 IVIG의 부재하에 TAS266의 간독성으로 감소함을 입증한다. HepRG 세포 생존력은 셀타이터 글로(프로메가)에 의해 평가되었다. 도 9b는 Tet-hz1F5v6의 2차 항체 가교결합-의존성 간독성뿐만 아니라 TAS266의 자가항체 인식-의존성 간독성의 동력학을 나타낸다. IncuCyte Zoom 라이브셀 이미저(에센 바이오사이언시스)가 장착된 카스파제-3/7-특이적 형광 기질을 사용하여 46시간 동안 세포사멸을 모니터링했다. 본 발명의 4가 DR5 표적화 융합 단백질은 항체를 함유하는 sdAb-유도 자가항체의 존재 또는 부재 하에서 간독성을 유도하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078]

본 발명은 TNF 수용체 슈퍼페밀리(TNFRSF)의 구성원인 사멸 수용체 5(DR5)와 특이적으로 결합하는 분자를 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 적어도 DR5와 결합하는 다가 분자에 관한 것이다. 이러한 다가 TNFRSF 결합 용합 단백질은 하나 이상의 DR5BD가 DR5에 결합하는 2개 이상의 TNFRSF 결합 도메인(DR5BD)을 포함한다. 이러한 분자는 본원에서 DR5-표적화 분자로 지칭된다.

[0079]

이들 DR5-표적화 분자는 DR5에 특이적으로 결합하는 단일-도메인 항체(sdAb) 서열의 하나 이상의 카페를 포함한다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 분자는 DR5에 특이적으로 결합하는 sdAb의 2개 이상의 카페, 예를 들어 DR5에 특이적으로 결합하는 sdAb의 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상의 카페를 포함한다.

[0080]

단일-도메인 항체(sdAb)는 특정 항원에 선택적으로 결합할 수 있는 단일 단량체성 가변 항체 도메인으로 구성된 항체 단편이다. 단지 12 내지 15 kDa의 분자량인 경우, 단일-도메인 항체는, 2개의 중쇄 단백질 사슬과 2개의 경쇄로 구성되는 일반 항체(150 내지 160 kDa)보다 훨씬 작으며 심지어 Fab 단편(약 50 kDa, 하나의 경쇄 및 절반의 중쇄) 및 단일-쇄 가변 단편(약 25 kDa, 2개의 가변 도메인, 하나는 경쇄로부터, 다른 하나는 중쇄로부터의 것)보다 작다.

[0081]

단일 도메인 항체는 상보적 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩타이드의 일부인 항체이다. 예로는 중쇄 항체, 경쇄가 자연적으로 결핍된 항체, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유도된 단일 도메인 항체, 가공된 항체 및 항체 유도된 것 외의 단일 도메인 골격이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 염소, 토끼 및/또는 소를 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 종으로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용된 단일 도메인 항체는 경쇄가 없는 중쇄 항체로서 알려진 자연 발생 단일 도메인 항체이다. 명확성을 위해, 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체로부터 유래된 이러한 가변 도메인은 본원에서 4개의 사슬 면역 글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 VHH로 알려져 있다. 이러한 VHH 분자는 낙타, 라마, 단초류, 알파카 및 구아나코와 같은 낙타과 종에서 생성된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종은 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체를 생산할 수 있다; 이러한 VHH는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0082]

단일 도메인 항체는 단봉낙타, 낙타, 라마, 알파카 또는 상어를 원하는 항원으로 면역화하고 이어서 중쇄 항체를 코딩하는 mRNA를 단리함으로써 얻을 수 있다. 역전사 및 중합효소 연쇄 반응에 의해, 수백만 개의 클론을 함유한 단일 도메인 항체의 유전자 라이브러리가 생성된다. 파지 디스플레이 및 리보솜 디스플레이와 같은 스크리닝 기술은 항원을 결합하는 클론을 확인하는 데 도움이 된다. (예를 들어, 문헌[Arbabi Ghahroudi, M.; Desmyter, A.; et al. (1997). "Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies". FEBS Letters 414 (3): 521-526] 참조.)

[0083]

다른 방법은 미리 예방 접종을 받지 않은 동물의 유전자 라이브러리를 사용한다. 이러한 순수한 라이브러리는 일반적으로 원하는 항원에 낮은 친화도를 갖는 항체만을 포함하므로 무작위 돌연변이 유발에 의한 친화도 성숙을 추가 단계로 적용해야 한다. (문헌[Saerens, D.; et al. (2008). "Single-domain antibodies as building blocks for novel therapeutics". Current Opinion in Pharmacology 8 (5): 600-608].)

[0084]

가장 유력한 클론이 밝혀지면, 이의 DNA 서열이 최적화되어 예를 들어 효소에 대한 안정성이 향상된다. 또 다른 목표는 항체에 대한 인간 유기체의 면역학적 반응을 막는 인간화이다. 인간화는 낙타 VHH와 인간 VH 단편 사이의 상동성 때문에 문제가 되지 않는다. (예를 들어, 문헌[Saerens, et al., (2008). "Single-domain antibodies as building blocks for novel therapeutics". Current Opinion in Pharmacology 8 (5): 600-608].) 최종 단계는 대장균(*E. coli*), 사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 다른 적합한 유기체에서 최적화된 단일 도메인 항체의 번역이다.

[0085]

단일 도메인 항체 단편은 또한 통상적인 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 단일 도메인 항체는 4개의 사슬을 갖는 일반적인 뮤린 또는 인간 IgG로부터 제조될 수 있다. (문헌[Holt, L. J.; et al. (2003). "Domain antibodies: proteins for therapy". Trends in Biotechnology 21 (11): 484-490].) 이 과정은 유사하거나, 면역화되거나 순수 공여자의 유전자 라이브러리를 포함하고, 가장 특이적인 항원을 확인하는 기술을 보여준다. 이 접근법의 문제점은 공통 IgG의 결합 영역이 그들의 친유성으로 인해 이합체화 또는 응집되는 경향이 있는 2개의 도메인(VH 및 VL)으로 구성된다는 점이다. 단량체화는 일반적으로 친수성 아미노산에 의해 친유성을 대체함으로써 성취되지만 종종 항원에 대한 친화성의 손실을 초래한다. (예를 들어, 문헌[Borrebaeck, C. A. K.; Ohlin, M. (2002). "Antibody evolution beyond Nature". Nature Biotechnology 20 (12): 1189-90] 참조.) 친화력이 유지될 수 있다면, 단일 도메인 항체는 대장균, 세레비시아(*S. cerevisiae*) 또는 다른 유기체에서 유사

하게 생산될 수 있다.

[0086] 1가 단일 도메인 항체는 여러 가지 방법을 통해 다가로 만들 수 있다. 예를 들어, 제1 sdAb를 코딩하는 cDNA는 DNA 서열을 코딩하는 링커에 이어서 sdAb를 코딩하는 제2 cDNA 등으로 유전적으로 융합될 수 있다. 다른게는, sdAb를 코딩하는 cDNA는 자연적으로 다량화되거나 다량화되도록 가공된 제2 단백질 또는 이의 단편을 코딩하는 cDNA에 융합될 수 있다. 예를 들어, IgG Fc 영역에 대한 sdAb의 융합은 sdAb를 이합체화할 것이다. 생성된 탠덤 sdAb 코딩이 Fc 코딩 구조에 연결되는 경우, 1회 발현된 융합 단백질은 4가이다. 3개의 sdAb를 코딩하는 구조가 Fc 코딩 구조에 연결되는 경우, 1회 발현된 융합 단백질은 6가이다. 본 발명은 콜라겐 동질화 및 이종삼량체화 도메인, 류신 지피 도메인, p53 사량체화 도메인, c-Jun:Fos 이종이량체화 펩타이드 서열, 연골 올리고머 기질 단백질(COMP48), 삼량체화 아디포넥틴, 삼량체화 계면활성제 단백질 D 및/또는 시냅스 아세틸콜린에스테라제 테트라머를 포함하는, 추가의 다량체화 도메인의 사용을 고려한다.

사멸 수용체 5(DR5)(TRAIL-R2, TNFRSF10B) 표적화

[0088] TNF-관련 세포사멸-유도성 리간드(TRAIL)는 건강한 세포 집단으로부터 원치 않는 감염된 및 악성 세포를 선택적으로 근절시킴으로써 포유동물 발달 및 숙주 병어에 중요한 역할을 하도록 진화되었다. TNF 수용체 패밀리 구성원인 DR4 또는 DR5에 결합할 때, TRAIL은 카스파제-의존성 세포사멸을 통해 세포사멸을 유도한다. DR5(TNFRSF10B)는 종양 세포에서 TRAIL 경로의 종양 편향된 활성을 촉진시키는 주요 수용체인 것으로 보인다. DR5는 자연 리간드 TRAIL에 의해 활성화되어 3개의 DR5 수용체를 근접하게 가져와 세포내 카스파제-8을 활성화시키고 카스파제-9와 카스파제-3와 같은 다른 사멸-유도성 카스파제의 활성화를 개시한다. 따라서, 이러한 세포사멸 경로의 개시에는 효율적인 세포사를 위한 DR5 수용체의 클러스터링이 필요하다.

[0089] 암 치료를 위해 TRAIL 경로를 임상적으로 이용하려는 노력은 자연적 리간드 TRAIL의 재조합 버전과 DR5에 특이적인 항체에 의존적이다. DR5를 표적으로 하는 항체 작용제는 전임상 시험관내 실험에서 가교제를 필요로 했다. 이것은 종래의 항체가 단지 2개의 DR5 수용체(각각의 중쇄 및 경쇄 당 하나)의 클러스터링을 초래했기 때문이다. 2개의 DR5 수용체는 세포사멸 경로를 활성화시키기에 불충분하므로 가교제가 필요하다. 놀랍게도 인간 암의 전임상 마우스 모델에서 DR5 표적 항체의 생체내 투여는 다양한 종양 유형에서 유의적인 활성을 나타내었다. 이러한 활성은 나중에 마우스 Fc 감마R(FcγR) 수용체에 의존적인 것으로 나타났다. 인간에 대한 임상 연구는 이러한 전임상 마우스 모델에서 보여진 견고한 반응을 재현하지 못했다. 인간에서의 활성의 결여는 불충분한 항체 가교 결합으로 인한 것으로 가정된다. 이것은 면역 손상된 마우스와 인간 암 환자 간의 혈청 IgG, Fc 감마R(FcγR) 및/또는 TRAIL 농도의 차이로 인한 것일 수 있다.

[0090] 본 발명은 직접적인 세포사멸을 매개하는 DR5 신호전달을 강력하게 작용화시킬 수 있는 DR5를 표적으로 하는 다가 융합 단백질을 제공한다. 본 발명의 융합 단백질은 3가, 4가, 5가 또는 6 가일 수 있다. 중요하게도, 본 발명의 융합 단백질은 외인성 가교 결합제와 독립적으로 DR5 발현 세포의 세포사멸을 유도할 수 있다.

[0091] 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 DR5에 결합하는 DR5BD를 포함한다. 바람직한 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR4, 데코이 R1, 데코이 R2, 오스테오폰틴 또는 임의의 다른 TNFRSF 구성원에 결합하지 않는다. 바람직한 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 인간 및 시노몰거스 원숭이 DR5를 결합시킨다. 일부 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR5와 이의 리간드 TRAIL의 상호작용을 차단한다. 다른 구현예에서, DR5 결합 DR5BD는 DR5와 이의 리간드 TRAIL의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 DR5 상에 별개의 에피토프를 인식하는 다중 DR5 결합 DR5BD를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 다중 DR5 결합 DR5BD를 포함하는데, 여기서 일부 DR5BD는 DR5-TRAIL 상호작용을 차단하고 다른 것은 DR5-TRAIL 상호작용을 차단하지 않는다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 DR5 표적화 융합 단백질은 종양 세포의 직접적인 세포사멸을 유도한다. 본 발명의 DR5 표적화 융합 단백질은 본질적으로 혈액학적 및 고형의 종양을 치료하는 데 유용하다.

예시적인 DR5 결합 sdAbs

[0093] DR5 VH_H(라마-유래) 및 인간화된 서열을 하기에 나타내었고, CDR 서열을 각 서열 아래에 나타내었다. 일부 구현예에서, DR5 결합 sdAb는 IgG Fc 영역에 융합되고, 이 구현예에서 융합 단백질은 문자 당 2개의 DR5 결합 도메인을 갖는 2가이다. 일부 구현예에서, 2개의 DR5 결합 sdAb(2x)는 IgG Fc 영역에 융합되고, 이들 구현예에서 융합 단백질은 문자 당 4개의 DR5 결합 도메인을 갖는 4가이다. 일부 구현예에서, 3개의 DR5 결합 sdAb(3x)는 IgG Fc 영역에 융합되고, 이들 구현예에서 융합 단백질은 문자 당 6개의 DR5 결합 도메인을 갖는 6가이다.

1F5

QVQLVQSGGGLVQAGDSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRRQAPGEEREFLAVIYWSGGTVFYADSVKGRFTISRDAAKNMVYLQMNSLKSDDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYGQGTQVTVSS (서열식별번호: 15)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVF (서열식별번호: 129)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDyw (서열식별번호: 130)

hz1F5v1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRRQAPGKGLEFVSAIYWSGGTVYYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYGQGTQVTVSS (서열식별번호: 16)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDyw (서열식별번호: 130)

hz1F5v1opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRRQAPGKGLEFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYGQGTQVTVPG (서열식별번호: 17)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDyw (서열식별번호: 130)

hz1F5v1opt1

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRRQAPGKGLEFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYGQGTQVTVPK (서열식별번호: 18)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDyw (서열식별번호: 130)

hz1F5v2

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRRQAPGKGEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYGQGTQVTVPK (서열식별번호: 19)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

[0094]

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDYW (서열식별번호: 130)

hz1F5v1DS

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRQAPGKLEFVCAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVPKG (서열식별번호: 20)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDYW (서열식별번호: 130)

hz1F5v3

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRQAPGKEREFLAVIYWSGGTVFYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVPK (서열식별번호: 85)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVF (서열식별번호: 132)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDYW (서열식별번호: 130)

hz1F5v4

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRQAPGKEREFLAVIYWSGGTVFYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVPK (서열식별번호: 86)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: VIYWSGGTVF (서열식별번호: 129)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDYW (서열식별번호: 130)

hz1F5v5

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRQAPGKEREFLAVIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVPK (서열식별번호: 87)

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)

CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)

CDR3: AVTIRGAATQTWKYDYW (서열식별번호: 130)

hz1F5v6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFFPNYGMGWFRQAPGKEREFLAVIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVPK (서열식별번호: 88)

[0095]

CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)
 CDR2: VIYWSGGTVY (서열식별번호: 133)
 CDR3: AVTIRGAATQTWKYDWF (서열식별번호: 130)

hz1F5v7

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFQAPGKEREFLAVIYWSGGTVYYAESVKRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AVTIRGAATQTWKYDWFQGQTLTVKPF (서열식별번호: 89)
 CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)
 CDR2: AIYWSGGTVY (서열식별번호: 131)
 CDR3: AVTIRGAATQTWKYDWF (서열식별번호: 130)

hz1F5v8

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFQAPGKEREFLAVIYWSGGTVYYAESVKRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AVTIRGAATQTWKYDWFQGQTLTVKPF (서열식별번호: 90)
 CDR1: SGLTFPNYGM (서열식별번호: 128)
 CDR2: VIYWSGGTVY (서열식별번호: 133)
 CDR3: AVTIRGAATQTWKYDWF (서열식별번호: 130)

2C6

QVQLVQSGGGLVQAGGSLRLTCTASRTVSNYAMGWFQTPGKDREFVAALNWSGDTTSYADSVRGRFTISRDNTRNTVYLQMDSLKREDTAVYYC
 AAAQSFRGGAPYGDNYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 21)
 CDR1: SGRTVSNYAM (서열식별번호: 134)
 CDR2: ALNWGGDTTS (서열식별번호: 135)
 CDR3: AAAQSFRGGAPYGDNYW (서열식별번호: 136)

hz2C6v1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTVSNYAMSFRQAPGKGLEFVSLNWGGDTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 AAAQSFRGGAPYGDNYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 22)
 CDR1: SGRTVSNYAM (서열식별번호: 134)
 CDR2: ALNWGGDTTY (서열식별번호: 137)
 CDR3: AAAQSFRGGAPYGDNYW (서열식별번호: 136)

[0096]

hz2C6vlopt

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGRTVSNYAMS^WFRQAPGKGLEFV^SALNWGGDTYYAESVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AAAQSFR^RGGAPYGDNY^WQGT^LVT^VKPGG (서열식별번호: 23)
 CDR1: SGRTVSNYAM (서열식별번호: 134)
 CDR2: ALNWGGDTY (서열식별번호: 137)
 CDR3: AAAQSFR^RGGAPYGDNY^W (서열식별번호: 136)

hzC06v2

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGRTVSNYAMG^WFRQAPGKDREFV^SALNWGGDTYYAESVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AAAQSFR^RGGAPYGDNY^WQGT^LVT^VKP (서열식별번호: 91)
 CDR1: SGRTVSNYAM (서열식별번호: 134)
 CDR2: ALNWGGDTY (서열식별번호: 137)
 CDR3: AAAQSFR^RGGAPYGDNY^W (서열식별번호: 136)

C12

EVQLVQSGGLVQAGDSLRLSCAASGRALTGYHMS^WFRQAPGKERE^FTYG^IWDRAGAAYADSVKG^RFTMSRDNAKNTVYLQMNLKTEDTAVYYC
 AASMAVR^TYYSPRSYDS^WQGT^LVT^VSS (서열식별번호: 24)
 CDR1: SG^RALTGYHMA^W (서열식별번호: 138)
 CDR2: YG^IWDRAGAA (서열식별번호: 139)
 CDR3: ASMAVR^TYYSPRSYDS^W (서열식별번호: 140)

hzC12v2

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGRALTGYHMS^WFRQAPGKGLEFV^SY^GIWDRAGAAYADSVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AASMAVR^TYYSPRSYDS^WQGT^LVT^VSS (서열식별번호: 25)
 CDR1: SG^RALTGYHMS^W (서열식별번호: 141)
 CDR2: YG^IWDRAGAA (서열식별번호: 139)
 CDR3: ASMAVR^TYYSPRSYDS^W (서열식별번호: 140)

[0097]

hzC12v3

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGRALTGYHMS^WFRQAPGKGLEFV^SY^GIWDRAGAAYADSVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AASMAVR^TYYSPRSYDS^WQGT^LVT^VSS (서열식별번호: 26)
 CDR1: SG^RALTGYHMS^W (서열식별번호: 141)
 CDR2: YG^IWDRAGAA (서열식별번호: 139)
 CDR3: ASMAVR^TYYSPRSYDS^W (서열식별번호: 140)

1P2

EVQLVQSGGLVQAGDSLRLSCAASGSTFSSLDMG^WFRQAPGKERA^FV^AI SRSGDN^IYYAESVKG^RFTI SRDN^AENT^TYLQMNSLPEDSAVYYC
 AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DWQGT^LVT^VSS (서열식별번호: 27)
 CDR1: SG^TFS^LDMG^W (서열식별번호: 142)
 CDR2: A1SRSGDN^I (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DW (서열식별번호: 144)

hz1F2v2

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMG^WFRQAPGKREFV^SA I SRSGDN^IYYADSVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DWQGT^LVT^VSS (서열식별번호: 29)
 CDR1: SG^TFS^LDMG^W (서열식별번호: 142)
 CDR2: A1SRSGDN^I (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DW (서열식별번호: 144)

hz1F2v1

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMG^WFRQAPGKREFV^SA I SRSGDN^IYYAESVKG^RFTI SRDN^AKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
 AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DWQGT^LVT^VKP (서열식별번호: 30)
 CDR1: SG^TFS^LDMG^W (서열식별번호: 142)
 CDR2: A1SRSGDN^I (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVDSQ^TYSGGVYYPRYGM^DW (서열식별번호: 144)

[0098]

hz1F2v2

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDTQPTYSGGVYYPRYGMDWGQGTLVTVKP (서열식별번호: 32)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDTQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 145)

hz1F2v3

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGMDWGQGTLVTVKP (서열식별번호: 33)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 146)

hz1F2v4

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVESQPTYSGGVYYPRYGMDWGQGTLVTVKP (서열식별번호: 34)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVESQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 147)

hz1F2v5

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDSQPTYSGGVYYPRYGYDWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 35)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDSQPTYSGGVYYPRYGYDW (서열식별번호: 148)

[0099]

hz1F2v6

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDSQPTYSGGVYYPRYGYDWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 36)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDSQPTYSGGVYYPRYGYDW (서열식별번호: 148)

hz1F2v7

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDSQPTYSGGVYYPRYGLDWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 37)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDSQPTYSGGVYYPRYGLDW (서열식별번호: 149)

hz1F2-DS

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVCAISRGDNIIYAESVKGRFTCSRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVESQPTYSGGVYYPRYGMDWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 38)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVESQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 147)

hz1F2-MA

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGADWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 39)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGADW (서열식별번호: 150)

[0100]

hz1F2-ME

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAI SRSGDN1YYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGEDVWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 40)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: A1SRSGDN1Y (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGEDVW (서열식별번호: 150)

hz1F2-MH

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAI SRSGDN1YYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGHDVWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 41)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: A1SRSGDN1Y (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGHDVW (서열식별번호: 151)

hz1F2-MN

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAI SRSGDN1YYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGDVWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 42)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: A1SRSGDN1Y (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGDVW (서열식별번호: 152)

hz1F2-MP

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAI SRSGDN1YYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGPDVWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 43)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: A1SRSGDN1Y (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGPDVW (서열식별번호: 153)

[0101]

hz1F2-MQ

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYQGDVWQGQLTVKPGG (서열식별번호: 44)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYQGDVW (서열식별번호: 154)

hz1F2-MR

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDWGQGTLTVKPGG (서열식별번호: 45)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDW (서열식별번호: 155)

hz1F2-MS

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDWGQGTLTVKPGG (서열식별번호: 46)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDW (서열식별번호: 156)

hz1F2-MT

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVSAISRGDNIIYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDWGQGTLTVKPGG (서열식별번호: 47)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRGDNIIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGRDW (서열식별번호: 157)

[0102]

hz1F2-MV

EVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSNYAMSWFRQAPGKLEFVSAINWNGENRYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
AAALSFRLGGEPYGDAYWQGQGTQTVSS (서열식별번호: 48)

CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)

CDR2: AISRSGDNIY (서열식별번호: 143)

CDR3: AVDAQPTYSGGVYYPRYGVWDVGQGTQTVKPGG (서열식별번호: 158)

B04

EVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSNYALGWFRQAPGKREFIAAINWNGENRYGVDGVKGRFTISRDNAQNMGYLQMNNLKPEDTAVYRC
AAALSFRLGGEPYGDAYWQGQGTQTVSS (서열식별번호: 49)

CDR1: SGRAFSNYALGW (서열식별번호: 159)

CDR2: AINWNGENRY (서열식별번호: 160)

CDR3: AAALSFRLGGEPYGDAYW (서열식별번호: 161)

hzB04v1

EVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSNYAMSWFRQAPGKLEFVSAINWNGENRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
AAALSFRLGGEPYGDAYWQGQGTQTVSS (서열식별번호: 50)

CDR1: SGRAFSNYAMSW (서열식별번호: 162)

CDR2: AINWNGENRY (서열식별번호: 160)

CDR3: AAALSFRLGGEPYGDAYW (서열식별번호: 161)

5A04

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVAGSIFTNNAMGWYRQAPGKQRDLVAQITMGGGITNYAPSMEGRFAISRDNAKSTVYLQMNNLKPEDTAVYYC
NAEVKSADWGAYANYWQGQGTQTVSS (서열식별번호: 51)

CDR1: SG51FTNNAM (서열식별번호: 163)

CDR2: QITMGGGITN (서열식별번호: 164)

CDR3: NAEVKSADWGAYANYW (서열식별번호: 165)

[0103]

hz5A04v1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFTNNAMSWYRQAPGKGRELVSQITMGGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
NAEVKSADW^WGAYANYWQGTLTVSS (서열식별번호: 52)

CDR1: SG5IFTNNAM (서열식별번호: 163)

CDR2: AITMGGGITY (서열식별번호: 166)

CDR3: NAEVKSADW^WGAYANYW (서열식별번호: 165)

hz5A04v2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFTNNAMSWYRQAPGKGRELVSQITMGGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
NAEVKSADW^WGAYANYWQGTLTVSS (서열식별번호: 53)

CDR1: SG5IFTNNAM (서열식별번호: 163)

CDR2: QITMGGGITY (서열식별번호: 167)

CDR3: NAEVKSADW^WGAYANYW (서열식별번호: 165)

F03

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFRQAPGKEREFLAASVWNNGNYYADSVKGRFTASRDDAKSTAYLQMSRLRPEDTGYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVSS (서열식별번호: 54)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNNGNY (서열식별번호: 169)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

hzF03v2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFRQAPGKEREFLVSVWNNGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVSS (서열식별번호: 55)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNNGNY (서열식별번호: 169)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

[0104]

hzF03v1opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFQRQAPGKEREFSASVWNNGNYYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYW GQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 56)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNNGNY (서열식별번호: 169)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

hzF03v2opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFQRQAPGKEREFSASVWNQGGNYYAESVKGRFTI SRDDAKSTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYW GQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 57)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNQGGNY (서열식별번호: 169)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

hzF03v3opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFQRQAPGKEREFSASVWNQGGNYYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYW GQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 58)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNQGGNY (서열식별번호: 171)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

hzF03v4opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSI SNYAMGWFQRQAPGKEREFSASVWNNAGNYYAESVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYW GQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 59)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNNAGNY (서열식별번호: 172)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

[0105]

hzF03v5opt

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGRSI SNYAMGWFRRQAPGKEREVFSASVWNQGGNYAESVKGRFTI SRDDAKSTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGQTLVTVPGG (서열식별번호: 60)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNQGGNY (서열식별번호: 171)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

hzF03v6opt

EVQLLESGGGEVQPGGLRLSCAASGRSI SNYAMGWFRRQAPGKEREVFSASVWNAGNYAESVKGRFTI SRDDAKSTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGQTLVTVPGG (서열식별번호: 61)

CDR1: SGRSISNYAM (서열식별번호: 168)

CDR2: ASVWNAGNY (서열식별번호: 172)

CDR3: VVARTPETPITSARGANYW (서열식별번호: 170)

3B7

QVQLQESGGGSVQAGGSLLSCAASGRAASDYAVGWFRRQAPGKEREVFAACNWSGEDTVYAYIVKGRFTI SRDNAGNTVSLRMSSLEPEDTAVYYC
AAAPSFSSRSVLDGNLSQIDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 62)

CDR1: SGRAASDYAV (서열식별번호: 173)

CDR2: ACNWSGEDTV (서열식별번호: 174)

CDR3: AAAPSFSSRSVLDGNLSQIDYW (서열식별번호: 175)

hz3B7v2

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGRAASDYAMSWFRQAPGKGLEFVSAINWGGEDTVYADSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
AAAPSFSSRSVLDGNLSQIDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 63)

CDR1: SGRAASDYAM (서열식별번호: 176)

CDR2: INWGGEDTV (서열식별번호: 177)

CDR3: AAAPSFSSRSVLDGNLSQIDYW (서열식별번호: 175)

[0106]

6G01

QVQLVQSGGLAQAGGSLRLSCVASGRFTNYAMGWFRQAPGKEREVFVAAINWSGDSTYHADSVKGRFTISRDNAKDSVYLQMTKLKPEDTADYYC
ASAESFSRGGLPYGMNYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 64)

CDR1: SGRTFTNYAM (서열식별번호: 178)

CDR2: AINWSGDSTY (서열식별번호: 179)

CDR3: ASAESFSRGGLPYGMNYW (서열식별번호: 180)

hz6G01v1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTNYAMSWFRQAPGKLEFVSAINWSGDSTYYADEVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
ASAESFSRGGLPYGMNYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 65)

CDR1: SGRTFTNYAM (서열식별번호: 178)

CDR2: AINWSGDSTY (서열식별번호: 179)

CDR3: ASAESFSRGGLPYGMNYW (서열식별번호: 180)

hz6G01v1opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRFTNYAMSWFRQAPGKLEFVSAINWSGDSTYYADEVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
ASAESFSRGGLPYGMNYWGQGTQVTVPGG (서열식별번호: 66)

CDR1: SGRTFTNYAM (서열식별번호: 178)

CDR2: AINWSGDSTY (서열식별번호: 179)

CDR3: ASAESFSRGGLPYGMNYW (서열식별번호: 180)

H10

QVQLVQSGGLVQAGGSLTLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFVSAIRWDGVGAYYADSVRGRFKNSKDNAKRTAYLQMNRKPEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 67)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDGVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

[0107]

hzH10v3

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWEGVGAYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPF (서열식별번호: 68)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWEGVGAY (서열식별번호: 184)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10v2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDGVGAYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVVSS (서열식별번호: 69)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDGVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10v1opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDGVGAYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 70)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDGVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10-DS

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFCAIRWEGVGAYAESVKGRFTCSRDNNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 71)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWEGVGAY (서열식별번호: 184)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10v4opt

EVQLLESGGEVQPGGLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 72)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDVGAY (서열식별번호: 185)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10v5opt

EVQLLESGGEVQPGGLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGESELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 73)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGESELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 186)

hzH10v6opt

EVQLLESGGEVQPGGLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDAELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 74)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGDAELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 187)

hzH10v7opt

EVQLLESGGEVQPGGLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVFSAIRWDVGAYYAESVKGRFTISKDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGG (서열식별번호: 75)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDVGAY (서열식별번호: 182)

CDR3: ALPRRGDSELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 183)

hzH10v8opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVSAIRWEGVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGESELPSTVKEYGYWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 76)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWEGVGAY (서열식별번호: 184)

CDR3: ALPRRGESELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 186)

hzH10opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVSAIRWEGVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGDAELPSTVKEYGYWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 77)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWEGVGAY (서열식별번호: 184)

CDR3: ALPRRGDAELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 187)

hzH10v10opt

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVSAIRWDAVGAYYAESVKGRFTISKDNAKRTLYLQMSSLRAEDTAVYYC
ALPRRGESELPSTVKEYGYWGQGTLVTVKPGG (서열식별번호: 78)

CDR1: SVSTFGTSPV (서열식별번호: 181)

CDR2: AIRWDAVGAY (서열식별번호: 185)

CDR3: ALPRRGESELPSTVKEYGYW (서열식별번호: 186)

H11

QLQLQESGGGLVQAGDSRLSCQVSGRTLSAYLMAWFHQAPNKVREYLGRIRWNEGDTYYPPDSVKGRFTISKDDAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYC
AARSIFNPSDQYVYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 79)

CDR1: SGRTLSAYLM (서열식별번호: 188)

CDR2: RIRWNEGDTY (서열식별번호: 189)

CDR3: AARSIFNPSDQYVYW (서열식별번호: 190)

[0110]

hzH11v1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSAYLMSWFRQAPGKGLEYVSAIRWNEGDTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 AARSIFNPSDQYVYWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 80)
 CDR1: SGRTLSAYLM (서열식별번호: 188)
 CDR2: AIRWNEGDTY (서열식별번호: 28)
 CDR3: AARSIFNPSDQYVYW (서열식별번호: 190)

hzH11v2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGRTLSAYLMSWFRQAPGKGREYVSRIRWNEGDTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYC
 AARSIFNPSDQYVYWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 81)
 CDR1: SGRTLSAYLM (서열식별번호: 188)
 CDR2: RIRWNEGDTY (서열식별번호: 189)
 CDR3: AARSIFNPSDQYVYW (서열식별번호: 190)

1F10

EVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSSLDMWFRQAPGKERAFAI SRSGDNIIYYAESVKGRTI SRDNAENTMYLQMNSLKPEDSAVYYC
 AVESQPTYSGGVYYPRYGMWDWQGQTLVTVSS (서열식별번호: 82)
 CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)
 CDR2: AISRSGDNIY (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVESQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 147)

hz1F10

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMWFRQAPGKGLEFVSAI SRSGDNIIYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 AVESQPTYSGGVYYPRYGMWDWQGQTLVTVSS (서열식별번호: 83)
 CDR1: SGSTFSSLDMSW (서열식별번호: 31)
 CDR2: AISRSGDNIY (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVESQPTYSGGVYYPRYGMDW (서열식별번호: 147)

[0111]

hz1F10v2
 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPKGKREFVSAISRSGDNIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVESQPTYSGGVYPRYGMDWGQGTLTVTSS (서열식별번호: 84)
 CDR1: SGSTFSSLDMGW (서열식별번호: 142)
 CDR2: A1SRSGDNIY (서열식별번호: 143)
 CDR3: AVESQPTYSGGVYPRYGMDW (서열식별번호: 147)

2x_1F5_DS
 EVOLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVCAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVKPGGGSGSEVQLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVCAIYWSGGTVYYAES
 VKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVKPGGG (서열식별번호: 92)

2x_1F5
 EVOLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVKPGGGSGSEVQLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVSAIYWSGGTVYYAES
 VKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVKPGGG (서열식별번호: 93)

2x_1F5_gs6
 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPKGKREFVSAISRSGDNIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVDSQPTYSGGVYPRYGMDWGQGTLTVVSGSGGGGSEVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPKGKREFVSAISRSGDNI
 YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVDSQPTYSGGVYPRYGMDWGQGTLTVSSAGGG (서열식별번호: 94)

2x_1F5_gs12
 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVSAIYWSGGTVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVSSGGGGGGGGGGSEVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTTFPNYGMISWFRQAPKGKLEFVSAIYWSGGT
 VYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDWWGQGTLTVSSAGGG (서열식별번호: 95)

2x_hz1F2v2_gs6

[0112]

EVOLLESGGGLVQPGSRLSCAASGTFPSLDMWFGFQAPKGKREFVSA1SRSGDN1YYADSVKGRFT1SRDN1SKNT1LYQ1QNSRLRAEDTAVYCYC1
AVD3QPTYSGVYVYPRGYMDWVQGTL1TVTSGGGGGSEVOLLESGGGLVQPGSRLSCAASGTFPSLDMWFGFQAPKGKREFVSA1SRSGDN1
YADSVKGRFT1SRDN1SKNT1LYQ1QNSRLRAEDTAVYCAVDSQPTYSGVYVYPRGYMDWVQGTL1TVTSAGGGG (서울식별번호: 97)

2x1z1P2v2-gs12
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWVFRQAPGKGREFVSAI1SRSGDN1YYADSVKGRFT1SRDN SKNT1YLQMSLRAEDTAVYYC
AVDQSPTYSGGVVYPRYGMWDVQGQTLTVTSSGGGGGGGGSEVQVLLSESGLLVLQPGGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWVFRQAPGKGREFVSAIS
RSQDN1YYADSVKGRFT1SRDN SKNT1YLQMSLRAEDTAVYYC1AVDQSPTYSGGVVYPRYGMWDVQGQTLTVTSSAGGGG (서열식별번호:
99)

2x_h1f2v2-gs15
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSSLMSWFRQAPGKGLFEVSAI1SRSGDN1YYADSVKGFR11SRDN SKNT1YLQMSLRAEDTAVVYCG
AVDQSPTYSGGVVYPRYGMDWVGQTLTVTSSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSSLMSWFRQAPGKGLFEVFS
AISRSGDN1YYADSVKGFR11SRDN SKNT1YLQMSLRAEDTAVVYCAVDQSPTYSGGVVYPRYGMDWVGQTLTVTSSAGGG (서열식별번
호: 100)

2x_hB04v1-gs6
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSNYSWMSWFRQAPGKGLEFVSAIWNWGENRYYADSVKGRFT1SRDNKNT1LYQLMNSRLAEDTAVYCY
AAALSFLRGEGPYGDAWYQGTLTVTSGGGGSEQVLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSNYSWMSWFRQAPGKGLEFVSAIWNWGENRYYAD
SVKGRFT1SRDNKNT1LYQLMNSRLAEDTAVYCY
(서현진번역: 101)

2x_hzB04v1-gs12
EVQLLSEGGLVQPGSLSRLSCAASGRAFSNYAMSIVFRQAPGKGLFVSAIWINGENRYYADSVKGRFT1SRDNSTSNTLYQLMNSRLRAEADTYYC
AAALSFLRGEGPYGIDAYWQGQLTVTWSGGGGSGGGGSEVQLESGLLVLQPGSLSRLSCAASGRAFSNYAMSIVFRQAPGKGLFVSAIWINGE
NDVAVADNCVZCPCP1CDPNSCATHLVIOMNLSLADPNTAIVVAGAAALSEPDCCEDVCDADPFOCTHLTIVSSACCCG (상위 신분 비중 : 100)

2x_hzB04v1-gs15
EMVOLI FESCGCLMOPGCGLPLSCAAACCDALCNCNAMCSCBPOALCSCGLDEUSLAIRNFCGNTDVAADGUCGCTLICDDNKAATLVILOMNLDAEFTLARVAC

AAALSFRLLGGEPIGYDAYWQGQLTVSSGGGGGGGGGGGGSEVQLLESGGLVQPGSLSRLSCAASGRAFSNYAMSFRQAPKGKLEFVSAINW

[0114]

2x_F03v1-gs6

EVQLLESGGKVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGNYY
DSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 105)

2x_F03v1-gs9

EVQLLESGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGN
YYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 106)

2x_F03v1-gs12

EVQLLESGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWN
GNYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 107)

2x_F03v1-gs15

EVQLLESGGKVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWNNGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
VVARTPETPITSARGANYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSFRQAPGKGLEFVSAVWN
GNYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 108)

2x_hzfl10v2-gs6

EVQLLESGGLVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGFRQAPGKEREFFVSAIRWDGVGAYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
ALPRRGDSEL PSTVKEYGYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGFRQAPGKEREFFVSAIRWDGVGAY
ADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 109)

2x_hzfl10v2-gs15

EVQLLESGGLVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGFRQAPGKEREFFVSAIRWDGVGAYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC
ALPRRGDSEL PSTVKEYGYWQGTLTVTSGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGFRQAPGKEREFFVSAIRWDGVGAY
ADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC (서열식별번호: 110)

2x_hz1F5v3_gs6

EVQLLESGGEVQPGSLRLSCAASGLTFFPNYGMWFRQAPGKEREFFVSAIYWSGGTVFYAESVKGRTISRDNAKNTVYLQMNLSRAEDTAVYYC

[0115]

AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVTKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVFYAES
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 111)

2x_hz1F5v4_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVFYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVFYAES
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 112)

2x_hz1F5v5_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAES
VKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 113)

2x_hz1F5v6_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAES
VKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 114)

2x_hz1F5v7_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAES
VKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 115)

2x_hz1F5v8_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFHQAPGKEREFPVSAIYWSGGTVYYAES
VKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 116)

2x_hzC06v2_gs6

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASRTVSNYAMGWFHQAPGKDREFVSLNWGGDTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AAQSFRRGGAPYGDNYWGQQLTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASRTVSNYAMGWFHQAPGKDREFVSLNWGGDTYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAAVTIRGAATQTWKYDYWGQQLTVKPGGGDKHTCPCC (서열식별번호: 117)

[0116]

2x_hzC06v2_gs9

EVQJLLESGGGEVQPGSLRLSCAASGRTVSNYAMGWFRQAPGKDRREFVSALNWGGDTYYAESVKRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AAAQSFRRGAPYDNYWGGTLTVKPGSGGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAASGRTVSNYAMGWFRQAPGKDRREFVSALNWGGDTYY
 YAESVKRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAAQSFRRGAPYDNYWGGTLTVKPGGGDKTHTCPCC (서열식별번호:
 118)

3x_hzF03

EVQJLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSWFRQAPGKGLEFVSAVWNNGGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 VVARTPEPITSARGANYWGGTLTVVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSWFRQAPGKGLEFVSAV
 WNNGGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCVVARTPEPITSARGANYWGGTLTVVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLLES
 GGLVQPGSLRLSCAASGRSISNYAMSWFRQAPGKGLEFVSAVWNNGGNYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCVVARTPE
 PITSGARGANYWGGTLTVSSAGGG (서열식별번호: 119)

3x_JI10-DS

EVQJLLESGGGEVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAYAESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAY
 AESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAA
 SVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAYAESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGT
 LTVKPGGGG (서열식별번호: 120)

3x_JI10

EVQJLLESGGGEVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAYAESVKRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 ALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAY
 AESVKRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAA
 SVSTFGTSPVGWFRQAPGKEREVCAIRWEVGAYAESVKRFTISRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCALPRRGDSELPSTVKEYGYWGGT
 LTVKPGGGG (서열식별번호: 121)

3x_IF2-DS

EVQJLLESGGGEVQPGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVCAISRGDNYYAESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
 AVESQPTSGGYYPRYGMDWWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRLSCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVCAISRGDN
 YYAESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVESQPTSGGYYPRYGMDWWGGTLTVKPGSGGGSEVQLLESGGGEVQPGSLRL
 SCAASGSTFSSLDMGWFRQAPGKGREFVCAISRGDNYYAESVKRFTCSRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVESQPTSGGYYPRYGM
 DWGGTLTVKPGGGG (서열식별번호: 122)

[0117]

3x_1F2

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFPSSLDMGWFRQAPGKREFVSA1SRSGDN1YAESVKGRFT1SRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AVESQPTYSGGVYVYRYGMDWVGQGT1VTVPKGSGGSEVQPLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFPSSLDMGWFRQAPGKREFVSA1SRSGDN1
YAESVKGRFT1SRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVESQPTYSGGVYVYPRYGMIDWVGQGT1VTVPKGSGGSEVQPLLESGGGEVQPGGSLRL
SCAASGSTSSLDMGWFRQAPGKGRFT1SRSGDN1YAESVKGRFT1SRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVESQPTYSGGVYVYPRYGMID
WVGQGT1VTVPKGSGG (서열식별번호: 123)

3x_H10_gs15

QVQLVQSGGLVQAGGSLTLSCAASVSTFGTSPVGWFRQAPGKREFVSA1RWDGVGAYYADSVRGRFKNSKDNAKRTAYLQMNRLKPEDTAVYYC
ALPRLRGDSELPSTVKEYGYWQGQTLTVTVPKGSGGSEVQPLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFPSSLDMGWFRQAPGKREFVSA1
RWDGVGAYYADSVRGRFKNSKDNAKRTAYLQMNRLKPEDTAVYYCALPRRGDSELPSTVKEYGYWQGQTLTVTVPKGSGGSEVQPLLESGGGEVQPGGSLRL
SCAASGSTSSLDMGWFRQAPGKGRFT1SRSGDN1YAESVKGRFT1SRDNAKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAVESQPTYSGGVYVYPRYGMID
DSELPSTVKEYGYWQGQTLTVSSAGGGG (서열식별번호: 124)

TAS266/11H6_hu_테트라미

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFD1INNMGWYRQAPGKQRDLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AEILKRAY1DVVNYWQGQTLTVTSSGGGGSGGG
WYRQAPGKQRDLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1DVVNYWQGQTLTVTSSGGGGSGGGGG
SGGG
RDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1DVVNYWQGQTLTVTSSGG
RDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1DVVNYWQGQTLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1
DVVNYWQGQTLTVSS (서열식별번호: 125)

FIX-TAS266

EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTFD1INNMGWYRQAPGKQRDLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC
AEILKRAY1DVVNYWQGQTLTVTVPGG
WYRQAPGKQRDLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1DVVNYWQGQTLTVTVPGGGGGGGGGGGG
SGGG
RDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1DVVNYWQGQTLVAQ1TPGG1TDYADSVKGRFT1SRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCNAEILKRAY1
DVVNYWQGQTLTVTVPGG (서열식별번호: 126)

[0118]

[0119]

본원에 기재된 DR5-표적화 단백질은 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 정후에서 유용하다. 예를 들어, DR5-표적화 단백질은 대상체의 다양한 질환 및 장애를 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 염증성 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 염증성 질환 또는 질환의 위험이 있는 것으로 확인된 대상체에서 질환 또는 장애의 증상을 치료, 완화, 이의 진행을 개선 및/또는 지연에 유용하다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 암 또는 다른 신생물 상태의 증상을 치료, 완화, 이의 진행을 개선 및/또는 지연에 유용하다. 일부 구현예에서, 암은 방광암, 유방암, 자궁/자궁 경부암, 난소암, 전립선암, 고환암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장 직장암, 대장암, 신장암, 두경부암, 폐암, 위암, 세균세포암, 골암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종, 중피종, 백혈병, 림프종, 골수종 및 바이러스-관련 암이다. 특정 구현예에서, 암은 전이성 암, 불응성 암 또는 재발 암이다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 이를 필요로 하는 대상체의 종양에서 T 조절 세포의 수를 감소시키거나 고갈시키는 데 유용하다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 대상체에서 면역 반응을 자극하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 자가면역 질환 또는 장애의 증상을 치료, 완화, 이의 진행을 개선 및/또는 지연시키는 데 유용하다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 단백질은 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염의 증상을 치료, 완화, 진행을 개선 및/또는 지연시키는 데 유용하다.

[0120]

본 발명의 DR5-표적화 분자를 포함하는 본 발명의 치료 제형은 대상체에서 DR5의 비정상적인 활성 및/또는 발현과 관련된 질환 또는 장애와 관련된 증상을 치료 또는 경감시키는 데 사용된다. 치료 요법은 대상체 예를 들어 임의의 다양한 임상적 및/또는 실험적 절차를 포함하는 표준 방법을 사용하여 DR5의 비정상적인 활성 및/또는 발현과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있는 (또는 발병 위험이 있는) 인간 대상체를 확인함으로써 수행된다. 환자라는 용어에는 인간 및 수의 대상체가 포함된다. 대상체라는 용어에는 인간과 다른 포유동물이 포함된다.

[0121]

치료의 효능은 DR5의 비정상적인 활성 및/또는 발현과 관련된 특정 질환 또는 장애를 진단 또는 치료하기 위한 임의의 공지된 방법과 관련하여 결정된다. DR5의 비정상적인 활성 및/또는 발현과 관련된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화는 DR5-표적화 분자가 임상적 이점을 부여한다는 것을 나타낸다.

[0122]

본 발명의 DR5-표적화 분자의 치료학적 용도는 또한 하나 이상의 추가의 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0123]

일부 구현예에서, DR5-표적화 분자는 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 치료 동안 및/또는 치료 후에

투여된다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 단일 치료 조성물로 제형화되고, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 동시에 투여된다. 대안적으로, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 서로 분리되어, 예를 들어, 각각이 별도의 치료용 조성물로 제형화되고, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 동시에 투여되거나, 또는 DR5-표적화 분자 및 추가 제제는 치료 요법 동안 상이한 시간에 투여된다. 예를 들어, DR5-표적화 분자는 추가의 제제의 투여 전에 투여되고, DR5-표적화 분자는 추가의 제제의 투여 후에 투여되거나, 또는 DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 교대로 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여된다.

[0124] 일부 구현예에서, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제(들)는 동시에 투여된다. 예를 들어, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 단일 조성물로 제형화될 수 있거나 둘 이상의 개별 조성물로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제(들)는 순차적으로 투여되거나, DR5-표적화 분자 및 추가의 제제는 치료 요법 동안 상이한 시간에 투여된다.

[0125] 원하는 특이성을 갖는 DR5 표적화 분자의 스크리닝 방법은 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 효소적 분석, 유동 세포계측법 및 당해 분야에 공지된 기타 면역 매개 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0126] 본 발명은 또한 핵산 서열 및 특히 본 발명의 융합 단백질을 코딩하는 DNA 서열을 제공한다. 바람직하게는, DNA 서열은 파지, 바이러스, 플라스미드, 파지미드, 코스미드, YAC 또는 에피솜과 같은 염색체외 복제에 적합한 벡터에 의해 운반된다. 특히, 목적하는 융합 단백질을 코딩하는 DNA 벡터는 본원에 기술된 DR5-표적화 분자를 제조하는 방법을 용이하게 하고 상당량의 융합 단백질을 수득하는 데 사용될 수 있다. DNA 서열은 적절한 발현 벡터, 즉 삽입된 단백질-코딩 서열의 전사 및 번역에 필요한 요소를 함유하는 벡터에 삽입될 수 있다. 다양한 숙주-벡터 시스템을 이용하여 단백질-코딩 서열을 발현시킬 수 있다. 여기에는 바이러스(예를 들어, 우두 바이러스, 아데노 바이러스 등)로 감염된 포유동물 세포 시스템; 바이러스(예를 들어, 바콜로 바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 효모 벡터를 함유하는 효모와 같은 미생물, 또는 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA로 형질전환된 박테리아가 포함된다. 이용된 숙주-벡터 시스템에 따라, 다수의 적합한 전사 및 번역 요소 중 임의의 하나가 사용될 수 있다.

[0127] 본 발명은 또한 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양함으로써 DR5-표적화 분자를 생산하는 방법을 제공하며, 여기서 세포는 본원에 기술된 DR5-표적화 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자 및/또는 이를 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함한다. 본 발명은 또한 DR5-표적화 분자의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양함으로써 DR5-표적화 분자를 생산하는 방법을 제공하며, 여기서 세포는 본원에 기술된 DR5-표적화 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자 및/또는 이를 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함한다.

[0128] 본 발명의 융합 단백질(본원에서 "활성 화합물"로도 지칭함) 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 동족체는 투여에 적합한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 융합 단백질 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는 약학적 투여와 상용성일 수 있는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 담체는 본원에 참고로 인용된 당해 분야의 표준 참고 문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예는 물, 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 리포졸 및 비-수성 비히클, 예컨대 고정 오일이 또한 사용될 수 있다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고, 이의 조성물에서의 용도가 고려된다. 보충적 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0129] 본 발명의 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 상용성일 수 있도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예컨대, 흡입), 경피(즉, 국소), 점막 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 혼탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 살균 희석제 예컨대 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 나트륨 바이설파이트; 킬레이트제 예컨대 에틸렌 디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 강장 조절제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 염산 또는 수산화 나트륨과 같은 산 또는 염기에 의해 조절될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰풀, 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 넣을 수 있다.

[0130] 주사가능한 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균된 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수,

크레모포어(Cremophor) EL™(뉴저지주 파시파니 소재 바스프(BASF)) 또는 인산 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고 주사하기 용이할 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장 물질, 예를 들면 당류, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0131]

멸균 주사용 용액은 필요에 따라 활성 화합물을 적절한 용매에 상기 열거한 성분들 중 하나 또는 조합물과 혼합하고 이어서 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 무균 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분의 분말 + 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 임의의 추가의 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0132]

경구 조성물은 일반적으로 불활성화 회석제 또는 식용 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 넣거나 압축하여 정제로 만들 수 있다. 경구 치료학적 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼입될 수 있고 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구로 적용되고 씻기거나 뺄거나 삼키게 된다. 약학적으로 상용성인 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미정질 셀룰로오스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토오스, 봉 해제 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 유동화제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0133]

흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적절한 추진체, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체 또는 분무제를 함유하는 가압 용기 또는 디스펜서로부터의 에어로졸 분무 형태로 전달된다.

[0134]

전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 침투되는 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 예를 들어, 경점막 투여, 세정제, 담즙염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌약의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 공지된 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0135]

화합물은 또한 직장 전달용 좌제(예컨대, 코코아 버터 및 기타 글리세라이드와 같은 통상의 좌약 기제를 사용) 또는 유지 관장 형태로 또한 제조될 수 있다.

[0136]

일 구현예에서, 활성 화합물은 임플란트 및 미세캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체에 의해 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 상기 물질은 또한 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인코포레이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 리포좀 혼탁액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0137]

투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위한 투여 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 바람직하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미한다; 각 단위는 필요한 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 명세는 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성되어야 할 특정 치료 효과, 및 개인 치료를 위한 상기 활성 화합물의 배합 분야에 내재된 한계에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존한다.

- [0138] 약학적 조성물은 투여 지침과 함께 키트, 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 사용 설명서가 포함된 진단 키트에 포함될 수 있다.
- [0139] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명에서 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가져야 한다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함하고 복수의 용어는 단수를 포함해야 한다. 일반적으로, 본원에 기술된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 및 단백질 및 올리고- 또는 폴리뉴클레오타이드 화학 및 하이브리드화와 관련하여 이용되는 명명법은 당해 분야에서 널리 공지되고 일반적으로 사용되는 명명법이다. 재조합 DNA, 올리고 뉴클레오타이드 합성 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들어, 일렉트로포레이션(electroporation), 리포펙션(lipofection))에 표준 기술이 사용된다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조자의 명세에 따라 또는 당해 분야에서 통상적으로 수행되거나 본원에 기술된 바와 같이 수행된다. 전술한 기술 및 절차는 일반적으로 당해 분야에서 공지된 통상적인 방법에 따라 그리고 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 논의되는 다양한 일반 및 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같이 수행된다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) 참조]. 본원에 기술된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의약 및 약학적 화학과 관련하여 사용되는 명명법 및 실험실 절차 및 기술은 당해 분야에 널리 공지되어 있고 통상적으로 사용되는 것들이다. 표준 기술은 화학 합성, 화학 분석, 약제 제조, 제형 및 전달, 환자 치료에 사용된다. 환자라는 용어에는 인간 및 수의 대상체가 포함된다.
- [0140] 본 발명에 따라 이용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 하기 용어들은 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:
- [0141] 본원에 사용된 "표적화 융합 단백질" 및 "항체"라는 용어는 동의어일 수 있다. 본원에 사용된 "항체"라는 용어는 면역 글로불린 분자 및 면역 글로불린(Ig) 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 항원과 특이적으로 결합하는(면역 반응하는) 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 의미한다. "특이적으로 결합" 또는 "면역반응"은 항체가 원하는 항원의 하나 이상의 항원 결정기와 반응하고 다른 폴리펩타이드와 반응하지 않거나 훨씬 낮은 친화력으로 결합함을 의미한다($K_d > 10^{-6}$). 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 키메라, dAb(도메인 항체), 단일 사슬, Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편, Fv, scFvs, Fab 발현 라이브러리 및 단일 도메인 항체(sdAb) 단편, 예를 들어 $V_{H}H$, V_{NAR} , 가공된 V_{H} 또는 V_{L} 를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0142] 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함하는 것으로 알려져 있다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬 쌍으로 구성되며, 각 사슬은 하나의 "경질" 사슬(약 25 kDa) 및 하나의 "중질" 사슬(약 50 내지 70 kDa)을 갖는다. 각 사슬의 아미노-말단 부분은 항원 인식에 주로 관여하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각 사슬의 카복시-말단 부분은 주로 작동자(effector) 기능을 담당하는 불변 영역을 한정한다. 일반적으로, 인간으로부터 수득된 항체 분자는 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD 클래스 중 임의의 것들과 관련되며, 이들은 분자 내에 존재하는 중쇄의 특성에 의해 서로 상이하다. 특정 클래스에는 IgG₁, IgG₂ 등과 같은 하위 클래스(이소타입(isotype)이라고도 함)가 있다. 또한, 인간에서 경쇄는 카파 사슬 또는 람다 사슬일 수 있다.
- [0143] 본원에 사용된 "모노클로날 항체"(mAb) 또는 "모노클로날 항체 조성물"이라는 용어는 고유의 경쇄 유전자 생성물 및 고유의 중쇄 유전자 생성물로 이루어진 항체 분자의 단지 하나의 분자 종만을 함유하는 항체 분자의 집단을 나타낸다. 특히, 모노클로날 항체의 상보성 결정 영역(CDR)은 상기 집단의 모든 분자에서 동일하다. MAb는 고유의 결합 친화력을 특징으로 하는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유한다.
- [0144] "항원-결합 부위" 또는 "결합 부분"이라는 용어는 항원 결합에 관여하는 면역 글로불린 분자의 부분을 의미한다. 항원 결합 부위는 중질("H") 및 경질("L") 사슬의 N-말단 가변 영역("V")의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역(ultravariable region)"으로 불리는 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 발산된 신장부(stretch)는 "골격 영역" 또는 "FR"로 알려진 보다 보존된 인접 신장기 사이에 삽입된다. 따라서, 용어 "FR"은 면역 글로불린에서 초가변 영역 사이에서 및 이에 인접해서 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 의미한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 3차원 공간에서 서로에 대해 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이며, 중쇄 및 경쇄의 각각의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 각 도메인에 아미노산을 할당하는 것은 다음과 같은 문헌의 정의에 따른 것이다(문헌[Kabat Sequences of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))], 또는 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917

(1987), Chothia et al. *Nature* 342:878-883 (1989)].

[0145] 본 발명의 융합 단백질의 단일 도메인 항체(sdAb) 단편은 본원에서 폴리펩타이드를 표적으로 하는 것으로 상호 교환적으로 지칭된다.

[0146] 본원에 사용된 "에피토프"라는 용어는 면역 글로불린 또는 이의 단편 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. "에피토프"라는 용어는 면역 글로불린 또는 T-세포 수용체와의 특이적 결합이 가능한 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 군으로 이루어지며, 일반적으로 특이적 전하 특성뿐만 아니라 특정 3차원 구조적 특성을 갖는다. 항체는 해리 상수가 $1 \mu\text{M}$ 이하, 예를 들어 100nM 이하, 바람직하게는 10nM 이하, 보다 바람직하게는 1nM 이하인 경우 항원에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0147] 본원에 사용된 "면역학적 결합" 및 "면역학적 결합 특성" 및 "특이적 결합"이라는 용어는 면역 글로불린 분자와 면역 글로불린이 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비공유 상호작용을 의미한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 상호작용의 해리 상수(K_d)로 표현될 수 있으며, 여기서 작은 K_d 는 보다 큰 친화도를 나타낸다. 선택된 폴리펩타이드의 면역학적 결합 특성은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 이러한 방법 중 하나는 항원-결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 것을 수반하며, 이들 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화도 및 양쪽 방향의 속도에 동등하게 영향을 미치는 기하학적 파라미터에 의존한다. 따라서, "온 속도 상수"(k_{on}) 및 "오프 속도 상수"(k_{off})는 농도 및 실제 회합 및 해리 속도의 계산에 의해 결정될 수 있다. (문헌[Nature 361:186-87 (1993)] 참조). k_{off}/k_{on} 의 비율은 친화도와 관련이 없는 모든 파라미터의 취소를 가능하게 하며 해리 상수 K_d 와 같다. (일반적으로 문헌[Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473] 참조). 본 발명의 항체는 방사성리간드 결합 분석법, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 유동 세포계측 결합 분석법 또는 당업자에게 공지된 유사한 분석법과 같은 통상적인 방법에 의해 측정시 항원에 평형 결합 상수(K_d)가 $1 \mu\text{M}$ 이하, 바람직하게는 100nM 이하, 보다 바람직하게는 10nM 이하, 가장 바람직하게는 100pM 이하 내지 1pM 일 때 항원에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0148] 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존 적 아미노산 치환에 의해 상이하다.

[0149] 보존적 아미노산 치환은 유사한 측쇄를 갖는 잔기의 상호교환 가능성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 기는 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소 루신이고; 지방족-하이드록시 측쇄를 갖는 아미노산 기는 세린 및 트레오닌이고; 아미드-함유 측쇄를 갖는 아미노산 기는 아스파라긴 및 글루타민이고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산 기는 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판이고; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산 기는 라이신, 아르기닌 및 히스티딘이고; 황-함유 측쇄를 갖는 아미노산 기는 시스테인 및 메티오닌이다. 바람직한 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌 발린, 글루탐산-아스파르트산 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0150] 본원에서 논의된 바와 같이, 항체 또는 면역 글로불린 분자의 아미노산 서열의 미량 변형은 아미노산 서열의 변이가 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 90%, 95% 및 가장 바람직하게는 99%를 유지하는 경우에만 본 발명에 포함되는 것으로 고려된다. 특히, 보존적 아미노산 대체가 고려된다. 보존적 대체물은 측쇄와 관련된 아미노산 계열 내에서 일어나는 것들이다. 유전적으로 암호화된 아미노산은 일반적으로 다음과 같이 분류된다: (1) 산성 아미노산은 아스파르테이트, 글루타메이트이고; (2) 염기성 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘이고; (3) 비극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이고; (4) 비하전 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 리신, 세린 및 트레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 다른 아미노산 계열은 (i) 지방족-하이드록시 계열인 세린 및 트레오닌; (ii) 아미드 함유 계열인 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 계열인 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 (iv) 방향족 계열인 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신을 포함한다. 예를 들어, 류신을 이소류신 또는 발린과 대체, 아스파르테이트를 글루타메이트와 대체, 트레오닌을 세린으로 대체 또는 아미노산을 구조적으로 관련이 있는 아미노산으로 단리 대체는 특히 이들 대체물이 골격 부위 내에 아미노산을 포함하지 않는 경우에 생성된 분자의 결합 또는 특성에 주요한 영향을 미치지 않을 것으로 예상하는 것이 합리적이다. 아미노산 변화가 작용성 웹타이드를 초래하는지 여부는 폴리펩타이드 유도체의 특이적 활성을 분석함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 분석은 본원에 상세히 기재되어 있다. 항체 또는 면역 글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 단

편 또는 유사체의 바람직한 아미노- 및 카복시-말단은 기능적 도메인의 경계 부근에서 발생한다. 구조적 및 기능적 도메인은 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열 데이터를 공개 또는 독점적 서열 데이터베이스와 비교함으로써 확인될 수 있다. 바람직하게는, 컴퓨터화된 비교 방법은 공지된 구조 및/또는 기능을 갖는 다른 단백질에서 발생하는 서열 모티프 또는 예측된 단백질 형태 도메인을 동정하는 데 사용된다. 공지된 3차원 구조로 접힌 단백질 서열을 동정하는 방법은 공지되어 있다. 문헌[Bowie et al. Science 253:164 (1991)]. 따라서, 상기 예는 당업자가 본 발명에 따라 구조적 및 기능적 도메인을 정의하는 데 사용될 수 있는 서열 모티프 및 구조적 형태를 인식할 수 있음을 입증한다.

[0151] 바람직한 아미노산 치환은 (1) 단백질 분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체 형성에 대한 결합 친화도 변화시키고, (4) 결합 친화력을 변경시키고 (4) 기타 이러한 유사체의 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시키는 것들이다. 유사체는 자연 발생 웨타이드 서열 이외의 서열의 다양한 뮤테인(muttein)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다중 아미노산 치환(바람직하게는 보존적 아미노산 치환)은 자연-발생 서열(바람직하게는 분자간 접촉을 형성하는 도메인 외부의 폴리펩타이드의 부분)에서 이루어질 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 모 서열의 구조적 특성을 실질적으로 변화시키면 안 된다(예를 들어, 대체 아미노산은 모 서열에서 발생하는 나선을 파괴하거나 모 서열을 특징 짓는 다른 유형의 2차 구조를 파괴하지 않아야 한다). 당해 분야에서 인정된 폴리펩타이드 2차 및 3차 구조의 예는 단백질, 구조 및 분자 원리에 기재되어 있다(문헌[Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)]; [Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)]; 및 [Thornton et al. Nature 354:105 (1991)]).

[0152] 본원에 사용된 "폴리펩타이드 단편"이라는 용어는 아미노 말단 및/또는 카복시-말단 결실을 가지나 나머지 아미노산 서열이 예를 들어 전장 cDNA 서열로부터 유추된 자연-발생 서열의 상응하는 위치와 동일한 폴리펩타이드를 지칭한다. 단편은 전형적으로 적어도 5, 6, 8 또는 10개의 아미노산 길이, 바람직하게는 적어도 14개의 아미노산 길이, 보다 바람직하게는 적어도 20개의 아미노산 길이, 통상 적어도 50개의 아미노산 길이, 및 더욱더 바람직하게는 적어도 70개의 아미노산 길이를 갖는다. 본원에 사용된 "유사체"라는 용어는 적절한 결합 조건하에 추론된 아미노산 서열의 일부와 실질적으로 동일하고 DR5에 특이적인 결합을 갖는 적어도 25개의 아미노산 세그먼트로 구성된 폴리펩타이드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩타이드 유사체는 자연-발생 서열에 대하여 보존적 아미노산 치환(또는 첨가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20개의 아미노산 길이, 바람직하게는 적어도 50개의 아미노산 길이 이상이며, 종종 자연-발생 전장 폴리펩타이드 길이만큼 길 수 있다.

[0153] 웨타이드 유사체는 일반적으로 주형 웨타이드와 유사한 특성을 갖는 비펩타이드 약물로서 제약 산업에서 사용된다. 이러한 유형의 비펩타이드 화합물은 "펩타이드 유사체(peptide mimetics)" 또는 "펩타이드 유사체(peptidomimetics)"로 지칭된다. 문헌[Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15:29 (1986), Veber and Freidinger TINS p.392 (1985)]; 및 [Evans et al. J. Med. Chem. 30:1229 (1987)]. 이러한 화합물은 종종 컴퓨터화된 분자 모델링의 도움으로 개발된다. 치료학적으로 유용한 웨타이드와 구조적으로 유사한 웨타이드 유사체가 동등한 치료 또는 예방 효과를 생성하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 웨타이드 유사체는 인간 항체와 같은 패러다임 폴리펩타이드(즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리펩타이드)와 구조적으로 유사하거나, --CH₂NH--, --CH₂S--, --CH₂CH--, --CH=CH--(시스 및 트랜스), --COCH₂--, CH(OH)CH₂-- 및 -CH₂SO--로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결기에 의해 당업계에 공지된 방법에 의해 임의로 대체되는 하나 이상의 웨타이드 연결기를 갖는다. 동일한 유형의 D-아미노산(예를 들어, L-리신 대신에 D-리신)으로 컨센서스 서열의 하나 이상의 아미노산을 체계적으로 치환함으로써 보다 안정한 웨타이드를 생성시킬 수 있다. 또한, 컨센서스 서열 또는 실질적으로 동일한 컨센서스 서열 변이를 포함하는 구속된 웨타이드는 당업계에 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다(문헌[Rizo and Giersch Ann. Rev. Biochem. 61:387 (1992)])]; 예를 들어, 웨타이드를 고리화하는 분자 내 디설파이드 가교기를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써 생성될 수 있다.

[0154] 용어 "제제"는 화학적 화합물, 화학적 화합물들의 혼합물, 생물학적 거대분자 및/또는 생물학적 물질로 제조된 추출물을 나타내기 위해 본원에서 사용된다.

[0155] 본원에 사용된 "표지" 또는 "표지된"이라는 용어는 마킹된 아비딘(예를 들어, 광학적 또는 열량 측정 방법으로 검출할 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 예를 들어 방사성 표지된 아미노산의 혼입 또는 비오틴 잔기의 폴리펩타이드에의 결합에 의하는 것과 같이 검출가능한 마커의 혼입을 의미한다. 특정 상황에서, 표지 또는 마커는 또한 치료적일 수 있다. 폴리펩타이드 및 글리코단백질을 표지하는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있으며 사용될 수 있다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예로는 다음을

포함하나 이들에 한정되는 것은 아니다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들어, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란타니드 인광체), 효소 표지(예를 들어, 고추냉이 페옥시다제, β -갈락토시다제, 루시페라제, 알칼라인 포스파타제), 화학발광, 바이오티닐 기, 2차 리포터에 의해 인식되는 사전 결정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 루신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 구현예에서, 표지는 잠재적인 입체 장애를 줄이기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암(arm)에 의해 부착된다. 본원에 사용된 "약학적 제제 또는 약물"이라는 용어는 환자에게 적절하게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[0156] 본원에 사용된 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 질환 및/또는 이와 관련된 증상을 감소 및/또는 경감시키는 것을 지칭한다. "완화" 및/또는 "경감"은 예를 들어 암과 같은 질환의 발달 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 축소, 정지 및/또는 안정화시키는 것을 의미한다. 배제되지는 않지만, 장애 또는 상태를 치료하는 것은 이와 관련된 장애, 상태 또는 증상이 완전히 제거될 것을 요구하지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0157] 본원에서 "포함하다", "함유하다", "함유하는", "갖는" 등은 미국 특허법에서 이들에게 부여된 의미를 가질 수 있으며 "포함한다", "포함하는" 등을 의미할 수 있고; "본질적으로 구성되는" 또는 "본질적으로 구성된다"라는 용어는 미국 특허법에 규정된 의미를 가지며, 이를 용어는 개방형인 것이며, 인용된 것의 기본 또는 신규한 특징이 인용된 것 이상의 변화에 의해 변경되지 않는 한, 인용된 것 이상의 존재를 허용하지만, 종래 기술의 구현 예는 배제된다.

[0158] "유효량"은 치료되지 않은 환자에 의해 질환의 증상을 완화시키는 데 필요한 양을 의미한다. 질환의 치료학적 치료를 위해 본 발명을 실시하는 데 사용되는 활성 화합물(들)의 유효량은 투여 방식, 환자의 연령, 체중 및 일반적인 건강 상태에 따라 달라진다. 궁극적으로, 주치의 또는 수의사는 적절한 양 및 용량 요법을 결정할 것이다. 이러한 양을 "유효" 양이라고 한다.

[0159] "대상체"는 소, 말, 개, 설치류, 양, 영장류, 낙타 또는 고양이과 같은 인간 또는 비인간 포유동물을 포함하나 이에 국한되지 않는 포유동물을 의미한다.

[0160] 본원에 사용된 "투여"라는 용어는 치료제를 이러한 제제로 치료할 필요가 있는 대상체에게 운반, 전달, 도입 또는 수송하는 임의의 방식을 의미한다. 이러한 방식은 경구, 국소, 정맥내, 복강내, 근육내, 피내, 비강내 및 피하 투여를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0161] "단편"은 폴리펩타이드 또는 핵산 분자의 일부를 의미한다. 이러한 부분은 바람직하게는 기준 핵산 분자 또는 폴리펩타이드의 전체 길이의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 함유한다. 단편은 10개, 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개 또는 100개, 200개, 300개, 400개, 500개, 600개, 700개, 800개, 900개 또는 1000개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산을 함유할 수 있다.

[0162] 본원에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 단축형으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50으로 이루어진 균의 임의의 수, 이를 수의 조합 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0163] 본원에 사용된 바와 같이 구체적으로 언급되거나 명백하지 않는 한, 단수형 용어는 단수 또는 복수로 이해된다. 본원에 사용된 바와 같이 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, "또는"이라는 용어는 포괄적인 것으로 이해된다.

[0164] 본원에 사용된 바와 같이 구체적으로 언급되거나 명백하지 않는 한, "약"이라는 용어는 당해 분야의 통상의 허용 범위 내 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내로 이해된다. 약은 명시된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 내로 이해될 수 있다. 본원에 제공된 모든 수치는 문맥상 다른 의미가 없는 한 "약"이라는 용어로 수정된다.

[0165] 본 발명은 청구범위에 기재된 개시의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에서 추가로 기술될 것이다.

[0166] 실시예

[0167] 실시예 1: 결합 분석

[0168] DR5-표적화 융합 단백질의 결합은 전체 길이 DR5 또는 내인성으로 DR5를 발현하는 암 세포주를 코딩하는 cDNA로 안정하게 형질감염된 CHO 세포주를 사용하여 유동 세포계측법에 의해 분석하였다. 적정 시리즈의 융합 단백질을

96개의 웰 플레이트에서 FACS 완충액(PBS 1% BSA, 0.1% NaN₃ pH 7.4) 중 4°C에서 30분 동안 DR5-발현 세포주(대략 2.5 내지 5x10⁴ 세포/웰)에 의해 배양하였다. FACS 완충액에서 3번 세척 단계 후에, APC-접합된 항-인간 Fc_γ 특이적 2차 항체(잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))를 첨가하고 4°C에서 30분 동안 배양하였다. FACS 완충액에서 세 번의 추가 세척 단계 후에, 결합된 항체를 유동 세포계측법(아이큐 인텔리사이트(IQue InteliCyt))을 통해 검출하였다. 뮤린 Fc 영역(mFc)에 융합된 cynoDR5의 세포외 도메인(ECD)에 상응하는 재조합 단백질을 메디소프 96 웰 플레이트(Nunc) 상에 고정화시킨 ELISA에 의해 융합 단백질과 사이노몰로구스 원숭이 DR5(cynoDR5)의 결합을 측정하였다. 충분한 차단 및 세척 단계 후에, HRP-접합된 항-인간 Fc_γ 특이적 2차 항체(잭슨 이뮤노리서치) 및 TMB 시약 및 A_{650nm}에서의 흡광도를 사용하여 결합된 융합 단백질을 검출하였다.

[0169] 실시예 2: 세포사멸 분석

셀타이터-글로(CellTiter-Glo®)(프로메가 G7572)를 사용하여 16 내지 48시간의 치료 기간 후에 ATP의 양을 측정하여 항체-매개된 직접적인 세포사멸을 측정했다. 암 세포를 96-웰 평평한 바닥 조직 배양 처리된 플레이트에서 7x10⁴ 세포/웰에서 1.5 내지 3x10⁴ 세포/웰로 접종하였다. 세포사멸을 측정하기 위한 또 다른 방법은 항체 치료 중 인큐사이트(Incucyte™) 카스파제-3/7 시약(에센 바이오사이언스(Essen BioScience) 4440)을 사용하여 세포를 형광으로 염색하고 인큐사이트 줌(ZOOM) 시스템을 사용하여 형광 세포를 정량화하는 것이다. 일부 구현 예에서, 융합 단백질은 폴리펩타이드를 함유한다. 사용된 세포주는 Colo-205 (ATCC® CCL-222™), Panc-1 (ATCC® CRL-1469™), HCT-116 (ATCC® CCL-247™), JL-1 (DSMZ ACC 596), NCI-H28 (ATCC® CRL-5820™), NCI-H460 (ATCC® HTB-177™), HT-29 (ATCC® HTB-38™), MSTO-211H (ATCC® CRL-2081™)를 포함한다. 일부 실험에서, 항-인간 IgG Fc_γ-특이적 2차(잭슨 이뮤노리서치) 항체를 사용하여 본 발명의 DR5 표적화 융합 단백질을 가교 결합시키고 추가로 클러스터링하였다. 다른 실험에서 6 μM 독시사이클린을 사용하여 DR5-매개된 세포사멸에 세포를 감작시켰다.

[0171] 실시예 3: sdAb를 인식하는 선재 자가항체

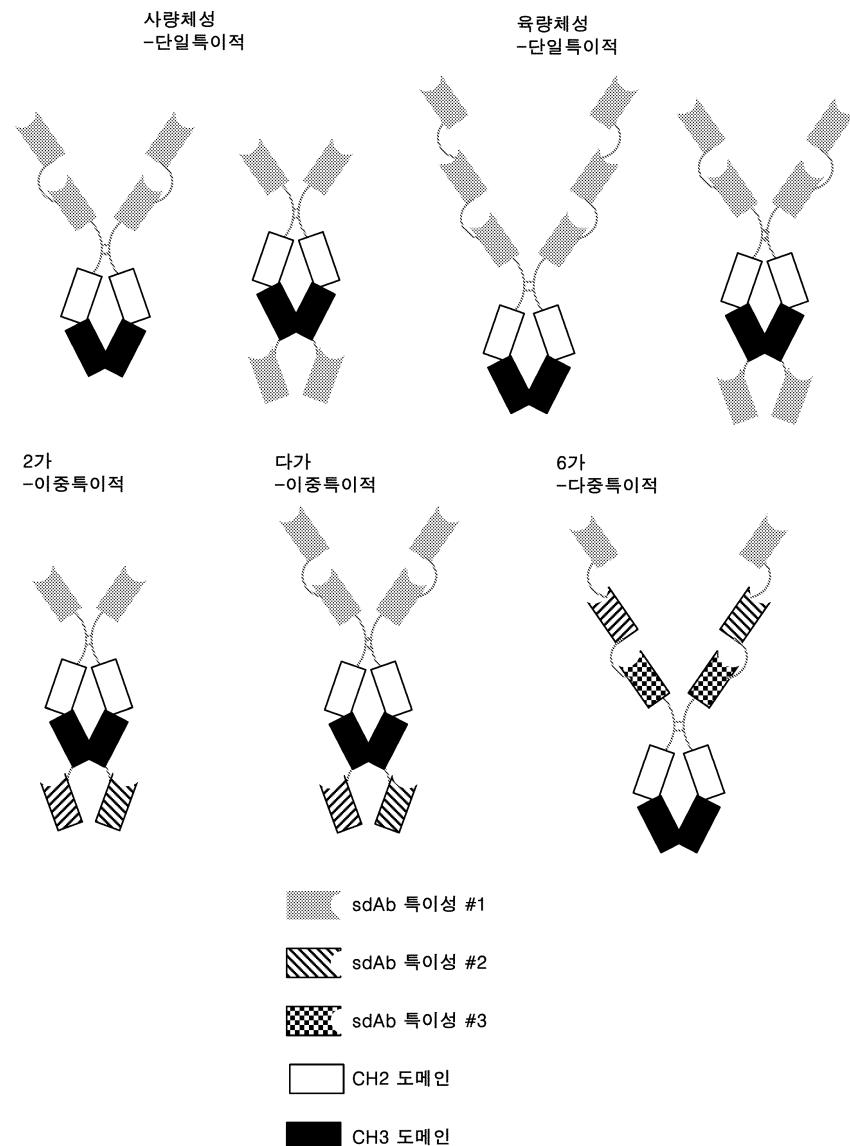
인간 혈장 또는 IVIG(풀 인간 혈장으로부터 정제된 IgG, 상품명 가뮤넥스(Gamunex®)-C)에 선재하는 인간 항-VH(HAVH)를 ELISA로 측정하였다. 시험 물품(TAS266, 융합 단백질 또는 치료 항체)을 PBS 중의 ELISA 플레이트 상에 코팅하고, 플레이트를 PBS 중의 3% BSA에 의해 차단시킨 다음, 인간 혈장 또는 IVIG(자연 발생 HAVH의 공급원으로서)를 PBS + 0.1% 폴리소르베이트-20(PBST)에 희석시키고 플레이트에 결합시켰다. PBST로 플레이트를 세척한 후, 결합된 혈장 항체(HAVH)를 HRP에 접합시킨 항-경쇄 2차 항체(항-인간 Ig카파 또는 항 Ig람다)에 의해 검출하고 TMB 기질로 발색시켰다. 항-경쇄 2차 항체에 의한 HAVH 검출의 이러한 전략은 기술된 다가 sdAb뿐만 아니라 TAS266을 포함하는 경쇄가 없는 시험 물품과 상용성이며 임의의 이소타입의 HAVH 검출을 용이하게 한다. 카파 또는 람다 경쇄를 갖는 대조용 치료 항체를 코팅하고, 데이터를 표준화하기 위한 100% 결합 기준 데이터 포인트로서 사용하고, 대량 2차 항체에 대한 대조용 IgG로서 사용하였다.

[0173] 실시예 4: 간독성 분석

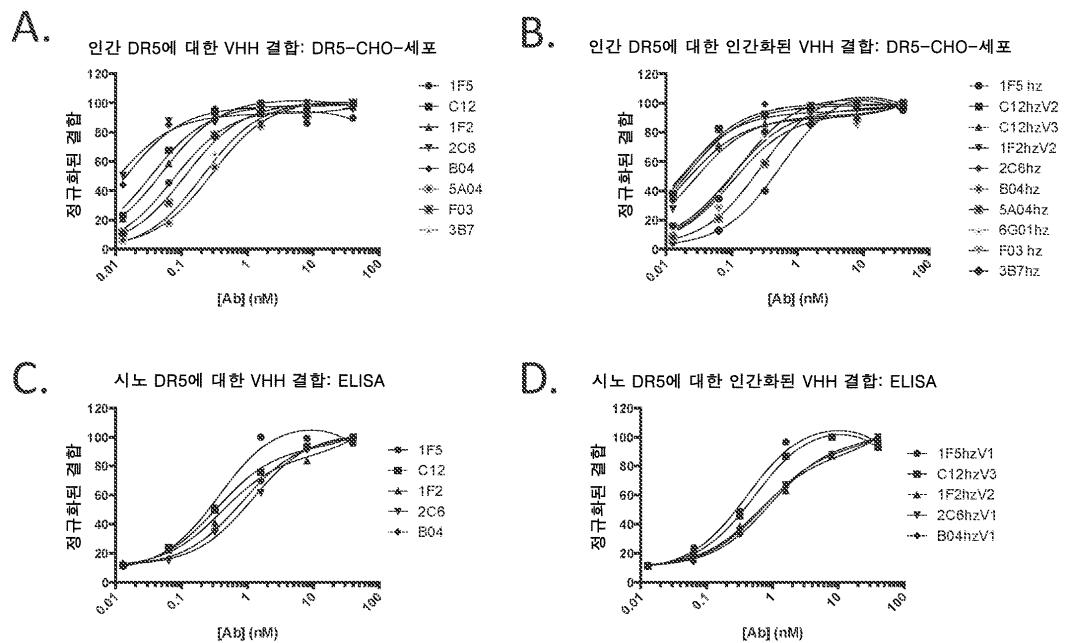
1차 인간 간세포 또는 HepRG™(써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))는 간 전구세포주에서 유래된 말단 분화된 간세포를 사용하여 DR5 작용제 매개 간세포 세포사멸을 분석하였다. 모든 분석은 암 세포주를 사용하는 세포사멸 분석(실시예 2)과 유사한 방식으로 수행되었다. 다수의 공여자인 IVIG(가뮤넥스®-C, 그리풀스)의 풀 인간 IgG를 첨연 sdAb-유도된 자가항체(이는 또한 인간 항-VH(HAVH) 자가항체라고도 함)의 공급원으로 사용했다. 일부 실험에서는 IVIG를 고정 농도로 적정하거나 이 농도로 사용했다. 일부 분석에서, HAVH 자가항체에 의한 인식을 피하기 위해 가공된 TAS266의 변형된 버전인 FIX-TAS266이 포함되었다. FIX-2TAS266은 Leu11 및 TAS266의 4가지 DR5 sdAb 각각의 C-말단 영역을 변형시킨 것을 포함한다.

도면

도면1



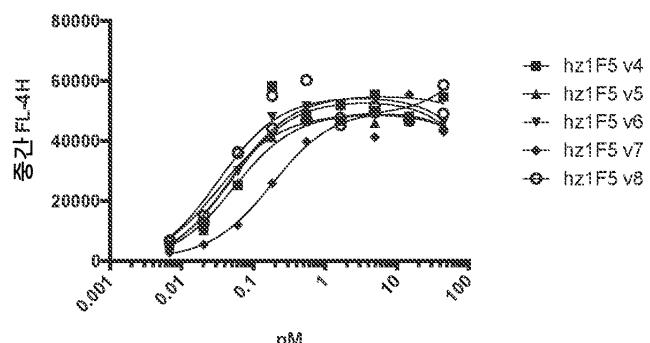
도면2a



도면2b

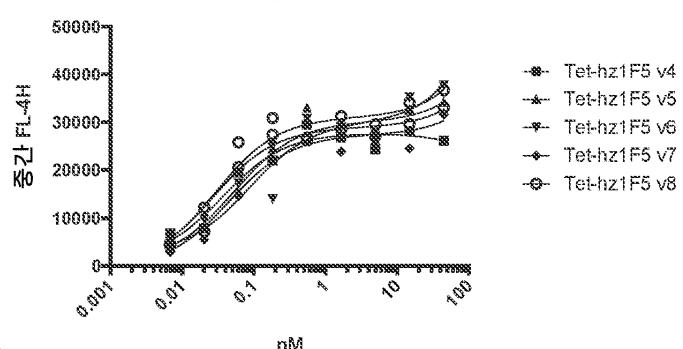
E.

2가 인간화된 VHH 결합: DR5-CHO



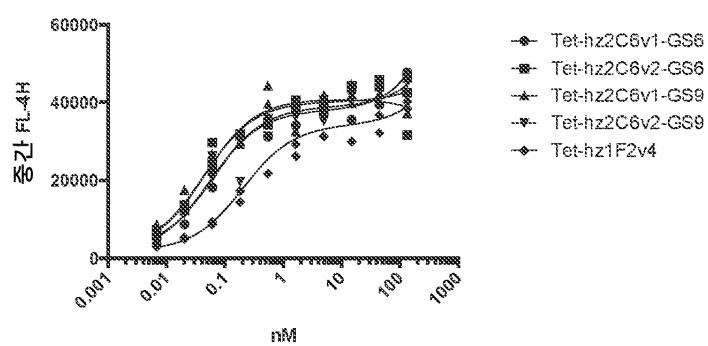
F.

4가 인간화된 VHH 결합: DR5-CHO



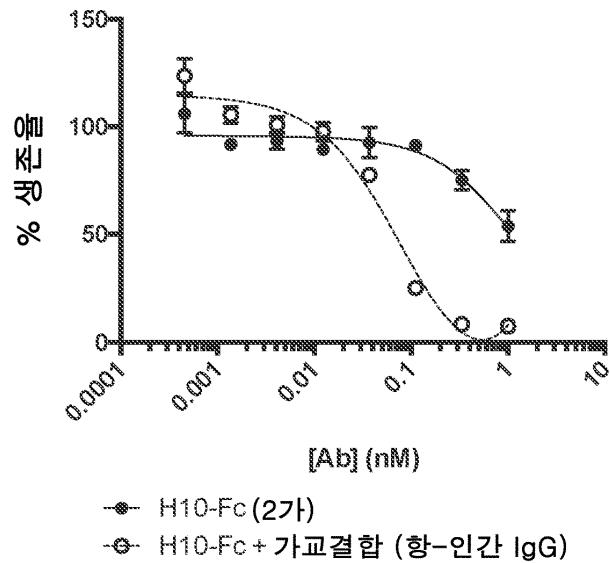
G.

4가 인간화된 VHH 결합: DR5-CHO



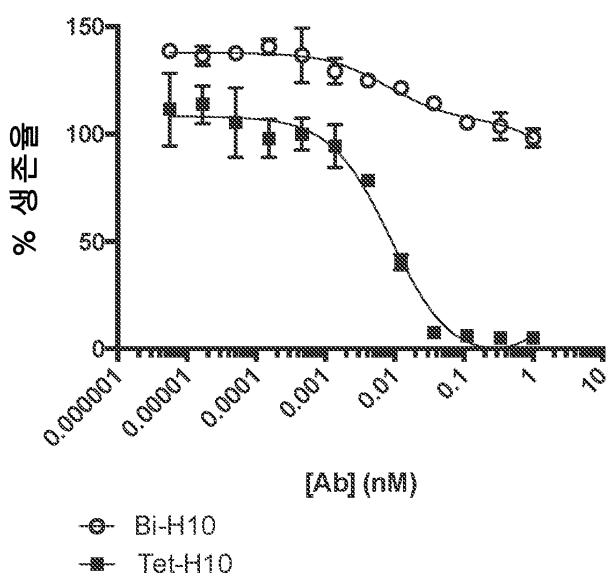
도면3a

A.

직접 사멸: Colo205 2가 $-/+$ 가교결합

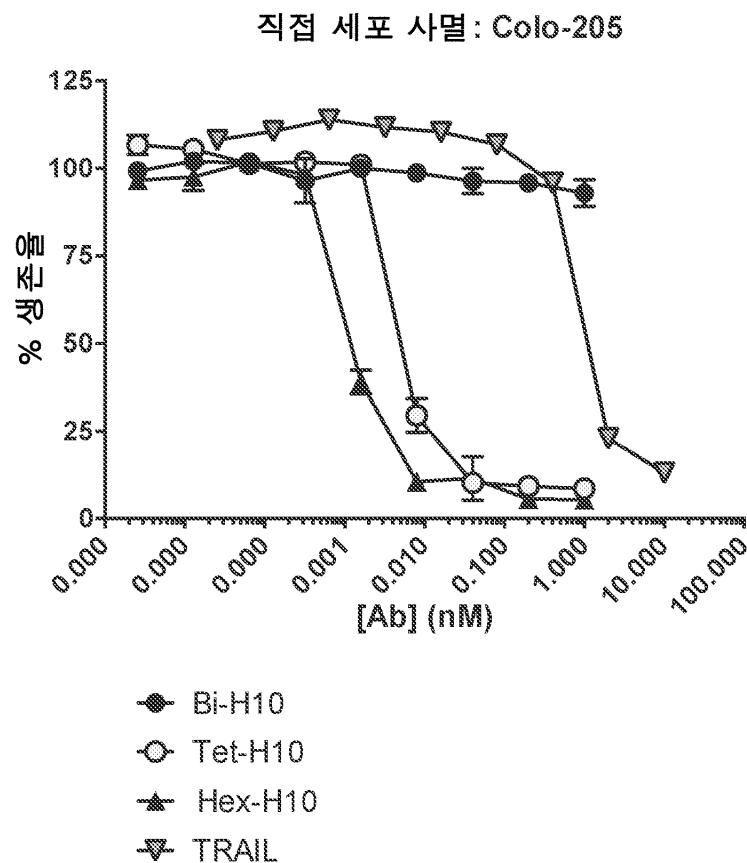
B.

직접 사멸: Colo205 2가 vs 4가



도면3b

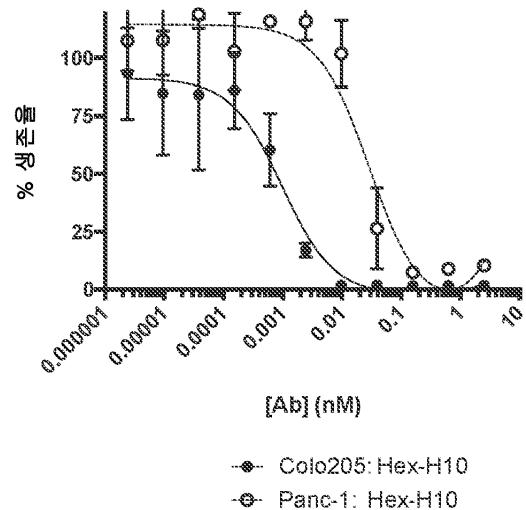
C.



도면4

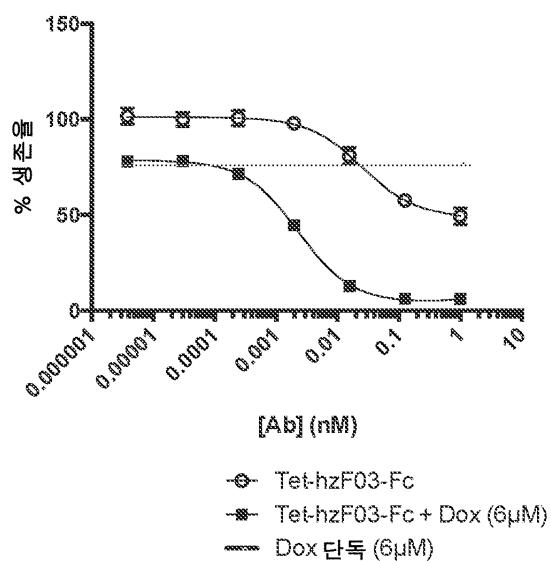
A.

직접 사멸 16h: Colo205 vs Panc-1 6가

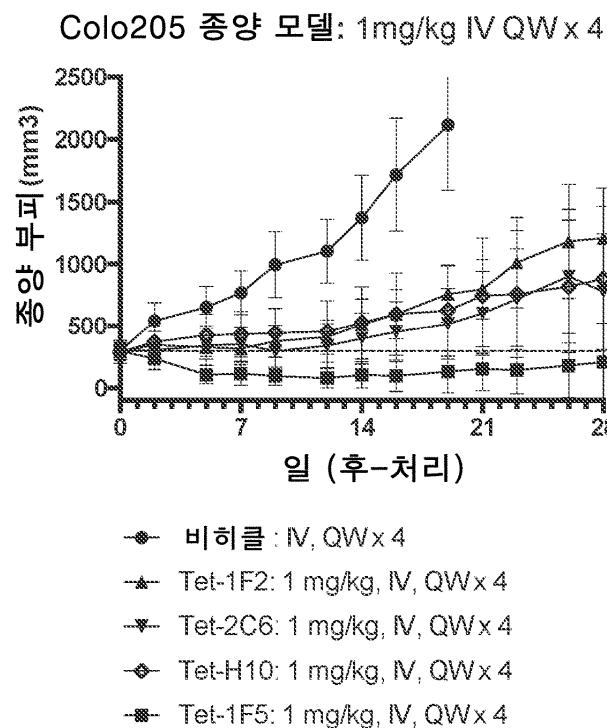


B.

직접 사멸: Panc-1 4가



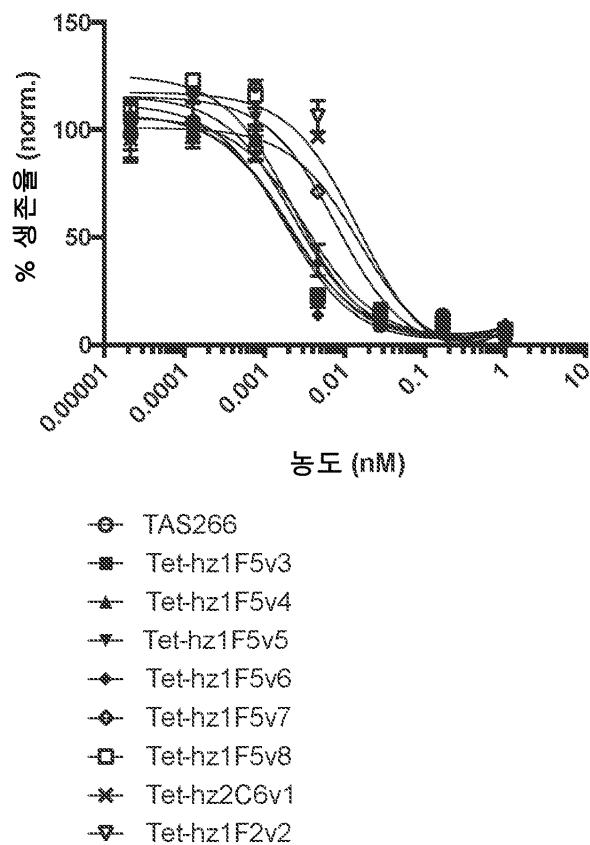
도면5



도면6a

A.

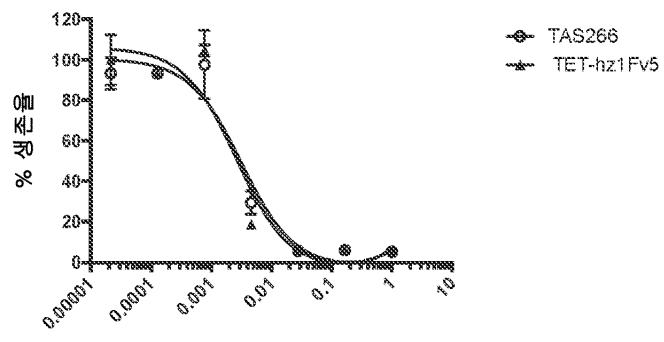
4가 DR5: Colo-205 직접 세포 사멸



도면6b

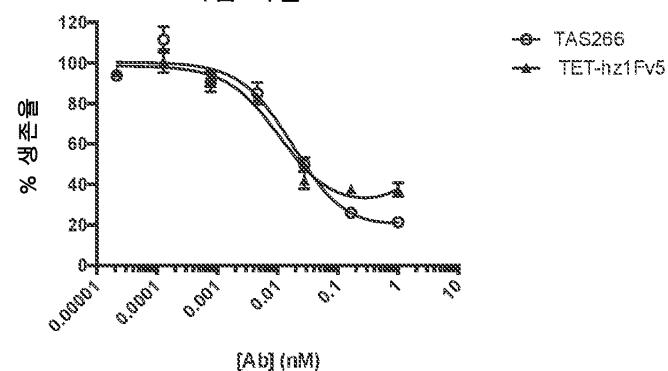
B.

직접 사멸: Colo205



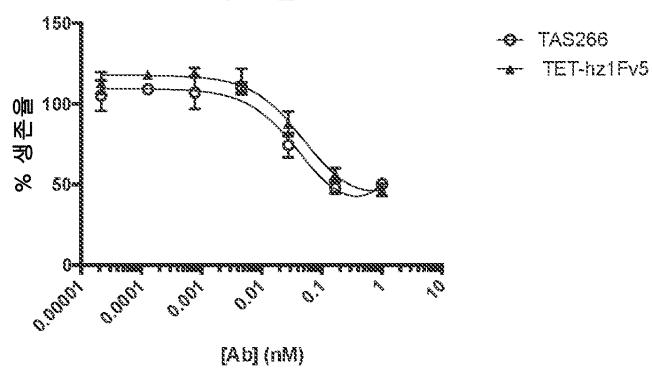
C.

직접 사멸: Panc-1

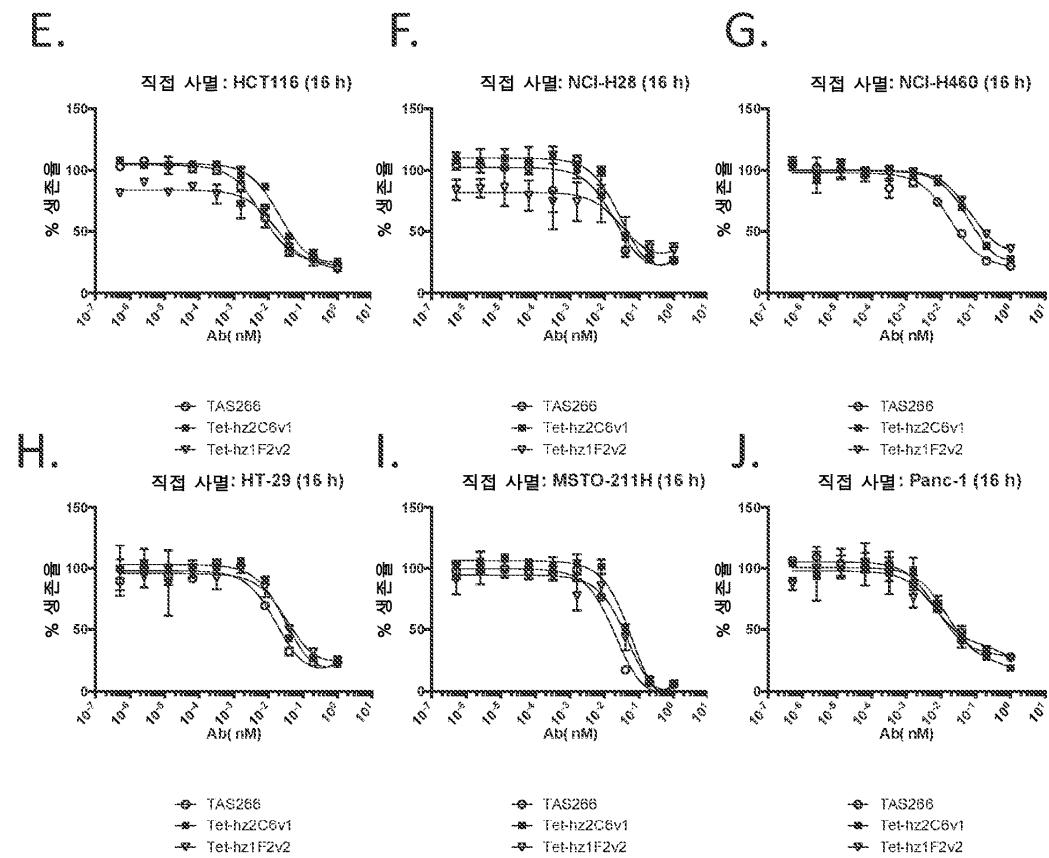


D.

직접 사멸: JL-1

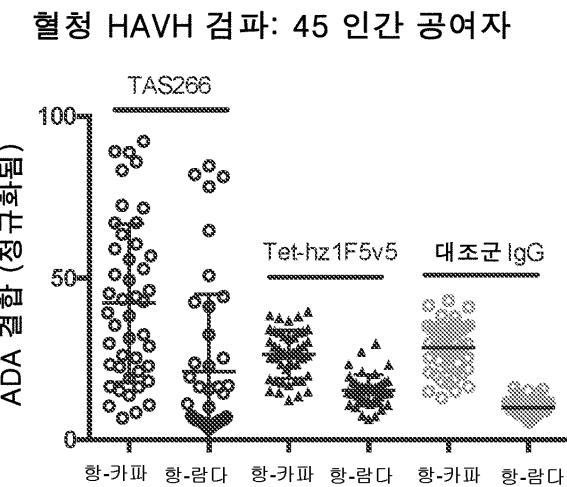


도면6c



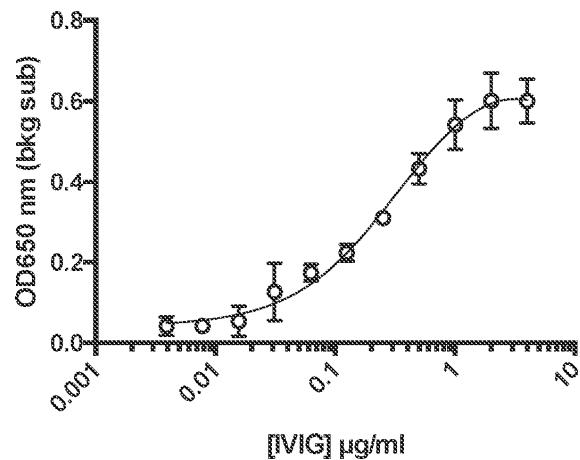
도면7a

A.



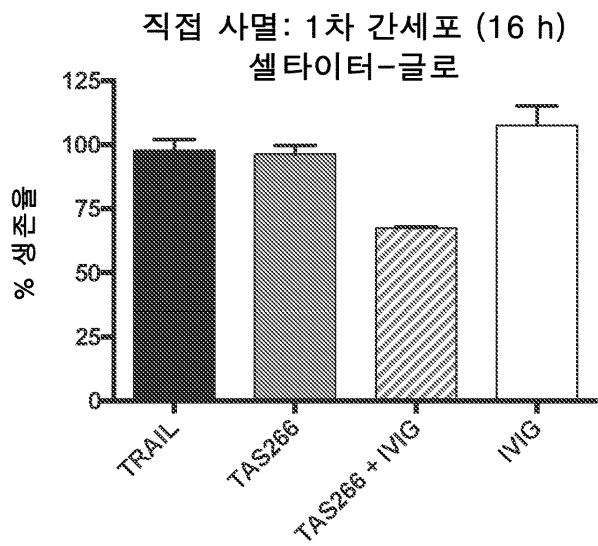
B.

IVIG 중 HAVH의 존재: TAS266과 결합



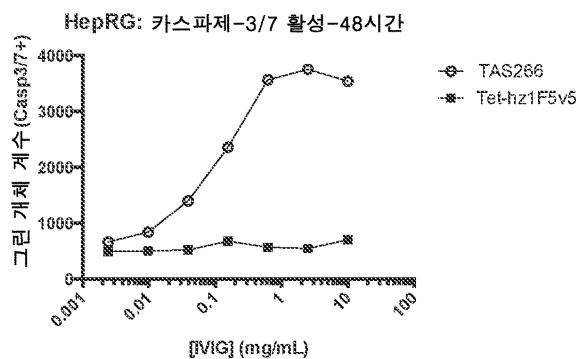
도면7b

C.

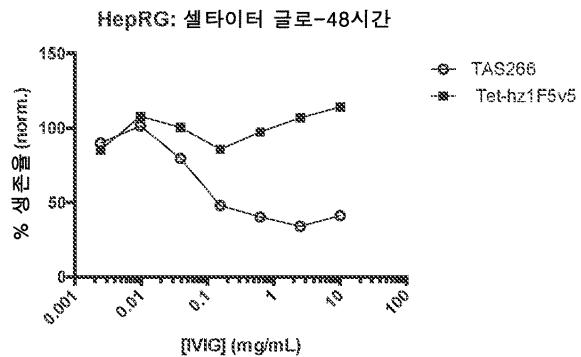


도면8

A.



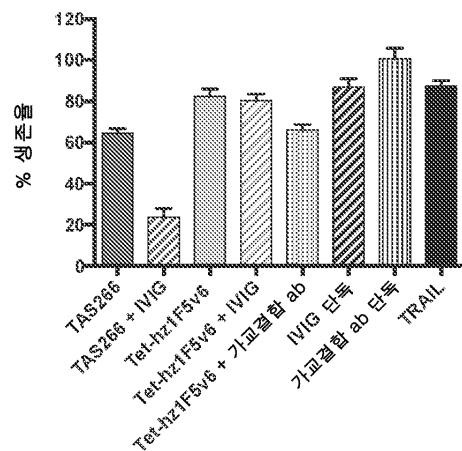
B.



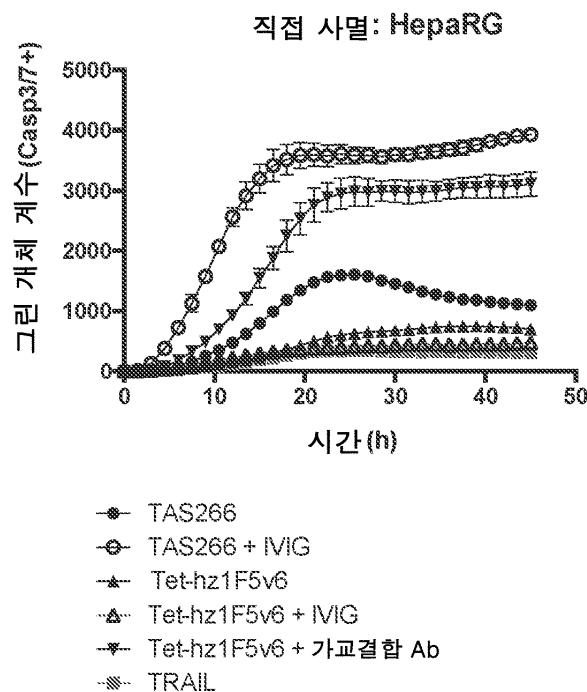
도면9a

A.

HepR2: 셀타이터 글로 - 46시간



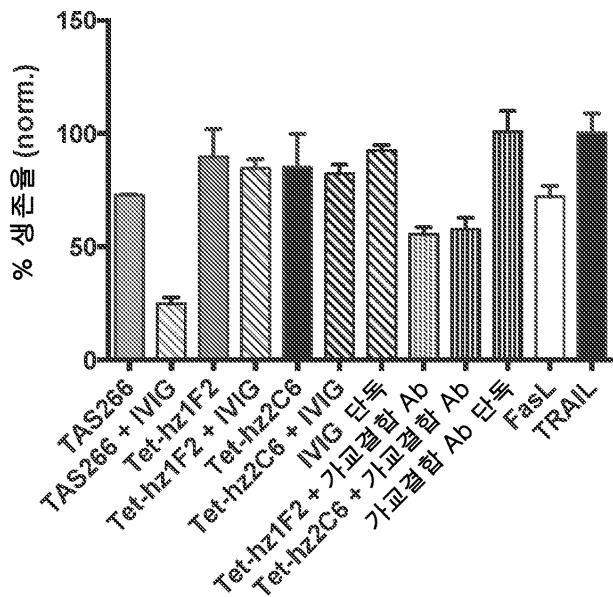
B.



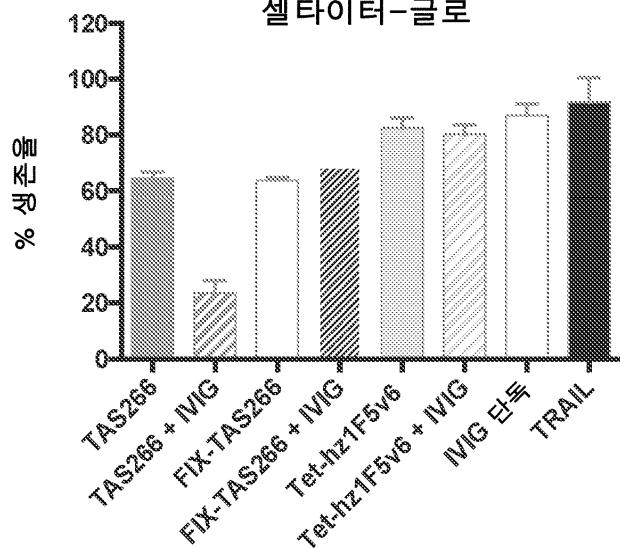
도면9b

C.

HepR2: 셀 타이터 글로 - 48시간



D.

직접 사멸: HepaRG (46 h)
셀 타이터-글로

서 열 목 루

SEQUENCE LISTING

<110> INHIBRX LP

<120> MULTIVALENT AND MULTISPECIFIC DR5-BINDING FUSION PROTEINS

<130> INHI-021001WO 322124-2098

<140> PCT/US16/42862

<141> 2016-07-18

<150> US 62/193,309

<151> 2015-07-16

<160> 190

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

<210> 2

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 3

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140	
Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
165	170	175	
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		
<210> 4			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> chemically synthesized			
<400> 4			
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
1	5	10	15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
20	25	30	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp			
35	40	45	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
50	55	60	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
65	70	75	80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
85	90	95	
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly			
100	105	110	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			

115	120	125	
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
130	135	140	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn			
145	150	155	160
Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
165	170	175	
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
180	185	190	
Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr			
195	200	205	
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		
<210> 5			
<211> 218			
<212>			
PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> chemically synthesized			
<400> 5			
Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
1	5	10	15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
20	25	30	
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp			
35	40	45	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
50	55	60	
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
65	70	75	80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
85	90	95	
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			

100	105	110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu		
115	120	125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
130	135	140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
145	150	155
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
165	170	175
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn		
180	185	190
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
195	200	205
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
210	215	
<210> 6		
<211> 14		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 6		
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
1	5	10
<210> 7		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 7		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
1	5	
<210> 8		

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 8

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 9

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

1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 10

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

1 5 10

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 11

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 12

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 13

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

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 14

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

1 5 10 15

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Leu

35 40 45

Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 18

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 19

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 20

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 20

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 21

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically synthesized

<400> 21

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

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

<210> 22

<

211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 22

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

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

115	120	125	
<210> 23			
<211> 126			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> chemically synthesized			
<400> 23			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr			
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val			
35	40	45	

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly			
115	120	125	
<210> 24			
<211> 124			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Thr Tyr Gly Ile Trp Asp Arg Ala Gly Ala Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ser Met Ala Val Arg Thr Tyr Tyr Ser Pro Arg Ser Tyr Asp

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 25

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Gly Ile Trp Asp Arg Ala Gly Ala Ala Tyr Ala Asp Ser Val

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

Ala	Ala	Ser	Met	Ala	Val	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Arg	Ser	Tyr	Asp
							100			105		110			

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 26

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 26

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

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Leu Thr Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val

35	40	45
----	----	----

Ser Tyr Gly Ile Trp Asp Arg Ala Gly Ala Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Ala Ser Met Ala Val Arg Thr Tyr Tyr Ser Pro Arg Ser Tyr Asp

100	105	110
-----	-----	-----

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 27

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 28

Ala Ile Arg Trp Asn Glu Gly Asp Thr Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 30

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85	90	95													
Ala	Val	Asp	Ser	Gln	Pro	Thr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Val	Tyr	Tyr	Pro	Arg
100															
Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 31

Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Ser Trp

1 5 10

<210> 32

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

<210> 33

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 33

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

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

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

20	25	30	
----	----	----	--

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

35	40	45	
----	----	----	--

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

50	55	60	
----	----	----	--

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95	
----	----	----	--

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100	105	110	
-----	-----	-----	--

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

115	120	125	
-----	-----	-----	--

<210> 34

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

<210> 35

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60													
65	70	75	80												
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95													
Ala	Val	Asp	Ser	Gln	Pro	Thr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Val	Tyr	Tyr	Pro	Arg
100	105	110													
Tyr	Gly	Tyr	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro
115	120	125													

Gly Gly

130															
<210> 36															
<211> 130															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> chemically synthesized															
<400> 36															
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Ser	Leu
20	25	30													
Asp	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
35	40	45													

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

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 37

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 38

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 39

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60													
65	70	75	80												
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95													
Ala	Val	Asp	Ala	Gln	Pro	Thr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Val	Tyr	Tyr	Pro	Arg
100	105	110													
Tyr	Gly	Ala	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro
115	120	125													

Gly Gly

130															
<210> 40															
<211> 130															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> chemically synthesized															
<400> 40															
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Ser	Leu
20	25	30													
Asp	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
35	40	45													

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

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 41

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 42

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 43

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg		
100	105	110
Tyr Gly Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro		
115	120	125

Gly Gly

130			
<210> 44			
<211> 130			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> chemically synthesized			
<400> 44			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu			
20	25	30	
Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val			
35	40	45	

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

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 45

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 46

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 47

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60													
65	70	75	80												
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95													
Ala	Val	Asp	Ala	Gln	Pro	Thr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Val	Tyr	Tyr	Pro	Arg
100	105	110													
Tyr	Gly	Thr	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro
115	120	125													

Gly Gly

130															
<210> 48															
<211> 130															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> chemically synthesized															
<400> 48															
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Ser	Leu
20	25	30													
Asp	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
35	40	45													

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

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

115 120 125

Gly Gly

130

<210> 49

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu Asn Arg Tyr Gly Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Met Gly Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 50

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asn Tyr

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

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

<210> 51
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 51

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

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

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

85 90 95

Asn Ala Glu Val Lys Ser Ala Asp Trp Gly Ala Tyr Ala Asn Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Glu Val Lys Ser Ala Asp Trp Gly Ala Tyr Ala Asn Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Ile Thr Met Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Glu Val Lys Ser Ala Asp Trp Gly Ala Tyr Ala Asn Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 125

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

115	120	125
<210> 55		
<211> 125		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 55		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr		
20	25	30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
35	40	45

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

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 56		

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 57

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 58

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Gln Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

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

115 120 125
 <210> 59
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 59

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

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

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

115 120 125

<210> 60
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 60

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr

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

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

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

<210> 61

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 61

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

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

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

100 105 110
Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115 120 125
<210> 62
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 62
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ala Ser Asp Tyr
20 25 30
Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

Gln Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 63
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 63
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

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

<210> 64
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
<400> 64

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

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

85 90 95

Ala Ser Ala Glu Ser Phe Ser Arg Gly Gly Leu Pro Tyr Gly Met Asn

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 65

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Ala Glu Ser Phe Ser Arg Gly Gly Leu Pro Tyr Gly Met Asn

100 105 110

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

115 120

<210> 66

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Ala Glu Ser Phe Ser Arg Gly Gly Leu Pro Tyr Gly Met Asn

100 105 110

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

115 120 125

<210> 67

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 67

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 68

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 69

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 70

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 71

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125
 <210> 72
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 72
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu
 100 105 110
 Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
 115 120 125
 <210> 73
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
 <400> 73
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 74

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ala Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 75

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 76

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 77

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ala Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 78

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Ala Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 79

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 79

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gln Val Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr

20 25 30

Leu Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Asn Lys Val Arg Glu Tyr Leu

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Trp Asn Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Ser Ile Phe Asn Pro Ser Asp Gln Tyr Val Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 80

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Ala Arg Ser Ile Phe Asn Pro Ser Asp Gln Tyr Val Tyr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 81			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> chemically synthesized			
<400> 81			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			

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

65	70	75	80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
85	90	95		
Ala Ala Arg Ser Ile Phe Asn Pro Ser Asp Gln Tyr Val Tyr Trp Gly				
100	105	110		
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
115	120			
<210> 82				

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Met Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 83

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 84

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 85

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 85

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 86

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 86

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 87

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 88

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 88

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 89

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 89

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 90

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 90

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 91

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Gln Ser Phe Arg Arg Gly Gly Ala Pro Tyr Gly Asp Asn

100 105 110

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

115 120

<210> 92

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 92

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe

165 170 175

Val Cys Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 93

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 94

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly

225 230 235 240

Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

245 250 255

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260 265

<210> 95

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 95

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

145 150 155 160

Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro

165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr

180 185 190

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

195 200 205

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260

<210> 96

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 96

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ile Tyr Trp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260 265

<210> 97

<211> 267

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly

225 230 235 240

Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

245 250 255

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260 265

<210> 98

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser		
130	135	140
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala		
145	150	155
160		
Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln		
165	170	175
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly		
180	185	190
Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser		
195	200	205
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg		
210	215	220
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr		
225	230	235
240		
Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly		
245	250	255
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly		
260	265	270
<210> 99		
<211> 273		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 99		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu		
20	25	30
Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val		

35	40	45
Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg		
100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
130	135	140
Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		
145	150	155
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp		
165	170	175
Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser		
180	185	190
Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe		
195	200	205
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn		
210	215	220
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Ser		
225	230	235
Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp		
245	250	255
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly		
260	265	270
Gly		

<210> 100

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr

245 250 255

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

260 265 270

Gly Gly Gly Gly

275

<210> 101

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu Gly Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser		
145	150	155
Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
165	170	175
Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp		
180	185	190
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr		
195	200	205
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
210	215	220
Tyr Cys Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu Gly Gly Glu Pro Tyr Gly		
225	230	235
Asp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly		
245	250	255
Gly Gly Gly		

<210> 102

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 102

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu Gly Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala		
100	105	110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser		
115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly		
130	135	140
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala		
145	150	155
160		
Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala		
165	170	175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu		
180	185	190
Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg		
195	200	205
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala		
210	215	220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu		
225	230	235
240		
Gly Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
245	250	255
Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly		
260	265	
<210> 103		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		

<400> 103

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

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

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

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

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Leu Ser
 225 230 235 240

Phe Arg Leu Gly Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260 265

<210> 104

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Ser Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile

145 150 155 160

Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

165 170 175

Glu Phe Val Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala
 180 185 190
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala
 225 230 235 240
 Arg Gly Ala Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 Ala Gly Gly Gly
 260

<210

> 105

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 105

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

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

100	105	110
Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln		
130	135	140
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile		
145	150	155
Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		
165	170	175
Glu Phe Val Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala		
180	185	190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn		
195	200	205
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val		
210	215	220
Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala		
225	230	235
Arg Gly Ala Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245	250	255
Ala Gly Gly Gly Gly		
260		
<210> 106		
<211> 264		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 106		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr		
20	25	30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Arg Ser Ile Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260

<210> 107

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

210	215	220
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu		
225	230	235
Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
245	250	255
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly		
260	265	

<210> 108

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 108

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

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

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

145 150 155 160

Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Phe Val Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Gly Gly Gly Gly

260

<210> 109

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr

145 150 155 160

Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

165 170 175

Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260

<210> 110

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly

165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile

180 185 190

Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

210 215 220

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro

225 230 235 240

Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu Tyr Gly Tyr

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

260 265 270

<210> 111

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 111

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
 195 200 205

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp
 225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
 245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 260 265

<210> 112

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe Tyr Ala Glu Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

260 265

<210> 113

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr		
100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly		
130	135	140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn		
145	150	155
Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe		
165	170	175
Val Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser		
180	185	190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu		
195	200	205
Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
210	215	220
Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp		
225	230	235
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly		
245	250	255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
260	265	
<210> 114		
<211> 265		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> chemically synthesized

<400> 114

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp

225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly
 245 250 255
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 260 265
 <210> 115
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 115
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

165	170	175
Val Ser Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser		
180	185	190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val		
195	200	205

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
210	215	220	
Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp			
225	230	235	240
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly			
245	250	255	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
260	265		

<210> 116

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 116

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

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

100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly		
130	135	140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn		
145	150	155
Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe		
165	170	175
Leu Ala Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr Tyr Ala Glu Ser		
180	185	190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val		
195	200	205
Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
210	215	220
Cys Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp		
225	230	235
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly		
245	250	255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
260	265	
<210> 117		
<211> 267		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 117		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr		
20	25	30

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

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

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

Tyr Cys Ala Ala Ala Gln Ser Phe Arg Arg Gly Gly Ala Pro Tyr Gly
 225 230 235 240
 Asp Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
 245 250 255
 Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 260 265

<210> 118

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 118

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Gln Ser Phe Arg Arg Gly Gly Ala Pro Tyr Gly Asp Asn

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

145 150 155 160

Thr Val Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Gln Ser Phe Arg Arg Gly Gly Ala		
225	230	235
Pro Tyr Gly Asp Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys		
245	250	255
Pro Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		

260	265	270
<210> 119		
<211> 410		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> chemically synthesized		
<400> 119		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr		
20	25	30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val		
35	40	45

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

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
130	135	140
Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		

145	150	155	160
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp			
165	170	175	
Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ser Val			
180	185	190	
Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe			
195	200	205	
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn			
210	215	220	
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg			
225	230	235	240
Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala Asn Tyr Trp Gly			
245	250	255	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
260	265	270	
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly			
275	280	285	
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala			
290	295	300	
Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala			
305	310	315	320
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly			
325	330	335	
Gly Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg			
340	345	350	
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala			
355	360	365	
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr			
370	375	380	
Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
385	390	395	400

Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

405 410

<210> 120

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr

145 150 155 160

Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

165 170 175

Arg Glu Phe Val Cys Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr Tyr

180 185 190

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Cys Ser Arg Asp Asn Ala Lys

195

200

205

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

210

215

220

Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser

225 230 235 240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala

290

295

300

Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Cys Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val

305 310 315 320

Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Cys Ser Arg

325

330

335

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala

340

345

350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser

355

360

365

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

370

375

380

Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly

385 390

<210> 121

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser
 20 25 30
 Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45

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

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

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

Thr Val Lys Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255
 Lys Pro Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
 260 265 270
 Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 275 280 285
 Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala
 290 295 300

Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val
 305 310 315 320
 Gly Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 325 330 335
 Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala
 340 345 350
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser
 355 360 365

Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 370 375 380

Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly

385 390

<210> 122

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Cys Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Cys Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
 130 135 140
 Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175
 Lys Gly Arg Glu Phe Val Cys Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile
 180 185 190
 Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Cys Ser Arg Asp Asn
 195 200 205
 Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 210 215 220
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu
 260 265 270
 Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
 275 280 285
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp

290	295	300	
Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Cys Ala Ile Ser			
305	310	315	320
Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe			
325	330	335	
Thr Cys Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser			

340	345	350	
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Ser			
355	360	365	
Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp			
370	375	380	

385	390	395	400
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly			
<210> 123			
<211> 400			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> chemically synthesized			
<400> 123			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu			
20	25	30	
Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val			
35	40	45	
Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			

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

100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro		
115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly		
130	135	140
Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly		
145	150	155
Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly		
165	170	175
Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile		
180	185	190
Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn		
195	200	205
Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
210	215	220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly		
225	230	235
Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		
245	250	255
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu		
260	265	270
Leu Glu Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		
275	280	285
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp		
290	295	300
Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Ser		
305	310	315
Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe		
325	330	335
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser		
340	345	350

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

355 360 365

Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg Tyr Gly Met Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

<210> 124

<211> 413

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 124

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

100 105 110

Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

130 135 140

Leu Val Gln Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Thr

145	150	155	160
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly			
165	170	175	
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile			
180	185	190	
Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg			
195	200	205	
Phe Lys Asn Ser Lys Asp Asn Ala Lys Arg Thr Ala Tyr Leu Gln Met			
210	215	220	
Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro			
225	230	235	240
Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu Tyr Gly Tyr			
245	250	255	
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser			
260	265	270	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln			
275	280	285	
Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys			
290	295	300	
Ala Ala Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val Gly Trp Phe Arg			
305	310	315	320
Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Arg Trp Asp			
325	330	335	
Gly Val Gly Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Lys Asn			
340	345	350	
Ser Lys Asp Asn Ala Lys Arg Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu			
355	360	365	
Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Pro Arg Arg Gly			
370	375	380	
Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln			
385	390	395	400

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Gly Gly Gly

405 410

<210> 125

<211> 593

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val

35 40 45

Ala Gln Ile Thr Pro Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Glu Ile Leu Lys Arg Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly

180	185	190
Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile		
195	200	205
Thr Pro Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe		
210	215	220
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn		
225	230	235
240		
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile		
245	250	255
Leu Lys Arg Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly		
260	265	270
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
275	280	285
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
290	295	300
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu		
305	310	315
320		
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys		
325	330	335
Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly Trp Tyr Arg		
340	345	350
Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile Thr Pro Gly		
355	360	365
Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser		
370	375	380
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg		
385	390	395
400		
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile Leu Lys Arg		
405	410	415
Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
420	425	430

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 485 490 495

Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
 500 505 510
 Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile Thr Pro Gly Gly Ile Thr
 515 520 525
 Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 530 535 540
 Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
 545 550 555 560

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile Leu Lys Arg Ala Tyr Ile
 565 570 575
 Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 580 585 590
 Ser

<210> 126
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> chemically synthesized
 <400> 126

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

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

Asn Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val

35 40 45

Ala Gln Ile Thr Pro Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Glu Ile Leu Lys Arg Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly

180 185 190

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile

195 200 205

Thr Pro Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

210 215 220

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

225 230 235 240

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile

245 250 255

Leu Lys Arg Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

260 265 270

Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275	280	285
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
290	295	300
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu		
305	310	315
Ser Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys		
325	330	335
Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly Trp Tyr Arg		
340	345	350
Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile Thr Pro Gly		
355	360	365
Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser		
370	375	380
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg		
385	390	395
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile Leu Lys Arg		
405	410	415
Ala Tyr Ile Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
420	425	430
Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
435	440	445
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
450	455	460
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly		
465	470	475
Gly Glu Val Gln Pro Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser		
485	490	495
Gly Thr Phe Asp Lys Ile Asn Asn Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro		
500	505	510
Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Gln Ile Thr Pro Gly Gly Ile Thr		
515	520	525

Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 530 535 540
 Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
 545 550 555 560
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Glu Ile Leu Lys Arg Ala Tyr Ile
 565 570 575
 Asp Val Tyr Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys
 580 585 590

Pro Gly Gly

595

<210> 127

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 127

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

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

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 128

Ser Gly Leu Thr Phe Pro Asn Tyr Gly Met

1 5 10

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 129

Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe

1 5 10

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 130

Ala Val Thr Ile Arg Gly Ala Ala Thr Gln Thr Trp Lys Tyr Asp Tyr
 1 5 10 15
 Trp

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 131

Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr
 1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 132

Ala Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Phe
 1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 133

Val Ile Tyr Trp Ser Gly Gly Thr Val Tyr
 1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 134

Ser Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr Ala Met

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 135

Ala Leu Asn Trp Gly Gly Asp Thr Thr Ser

1 5 10

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400>

136

Ala Ala Ala Gln Ser Phe Arg Arg Gly Gly Ala Pro Tyr Gly Asp Asn

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 137

Ala Leu Asn Trp Gly Gly Asp Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 138

Ser Gly Arg Ala Leu Thr Gly Tyr His Met Ala Trp

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 139

Tyr Gly Ile Trp Asp Arg Ala Gly Ala Ala

1 5 10

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 140

Ala Ser Met Ala Val Arg Thr Tyr Tyr Ser Pro Arg Ser Tyr Asp Ser

1 5 10 15

Trp

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 141

Ser Gly Arg Ala Leu Thr Gly Tyr His Met Ser Trp

1 5 10

<210> 142

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 142

Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Leu Asp Met Gly Trp

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

chemically synthesized

<400> 143

Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Asn Ile Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 144

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 145

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 145

Ala Val Asp Thr Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 146

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 146

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 147

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 147

Ala Val Glu Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val Trp

20

<210> 148

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 148

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Tyr Asp Val Trp

20

<210> 149

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 149

Ala Val Asp Ser Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Asp Val Trp

20

<210> 150

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 150

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Ala Asp Val Trp

20

<210> 151

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 151

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly His Asp Val Trp

20

<210> 152

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 152

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Asn Asp Val Trp

20

<210> 153

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 153

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Asp Val Trp

20

<210> 154

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 154

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Gln Asp Val Trp

20

<210> 155

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 155

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Asp Val Trp

20

<210> 156

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 156

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Ser Asp Val Trp

20

<210> 157

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 157

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Thr Asp Val Trp

20

<210> 158

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 158

Ala Val Asp Ala Gln Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Val Tyr Tyr Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Val Asp Val Trp

20

<210> 159

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 159

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

1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 160

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Glu Asn Arg Tyr

1 5 10

<210> 161

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 161

Ala Ala Ala Leu Ser Phe Arg Leu Gly Gly Glu Pro Tyr Gly Asp Ala

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 162

Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp

1 5 10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 163

Ser Gly Ser Ile Phe Thr Asn Asn Ala Met

1 5 10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically synthesized

<400> 164

Gln Ile Thr Met Gly Gly Gly Ile Thr Asn

1 5 10

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 165

Asn Ala Glu Val Lys Ser Ala Asp Trp Gly Ala Tyr Ala Asn Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 166

Ala Ile Thr Met Gly Gly Gly Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 167

Gln Ile Thr Met Gly Gly Gly Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 168

Ser Gly Arg Ser Ile Ser Asn Tyr Ala Met

1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 169

Ala Ser Val Trp Asn Asn Gly Gly Asn Tyr

1 5 10

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 170

Val Val Ala Arg Thr Pro Glu Thr Pro Ile Thr Ser Ala Arg Gly Ala

1 5 10 15

Asn Tyr Trp

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 171

Ala Ser Val Trp Asn Gln Gly Gly Asn Tyr

1 5 10

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 172

Ala Ser Val Trp Asn Asn Ala Gly Asn Tyr

1 5 10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 173

Ser Gly Arg Ala Ala Ser Asp Tyr Ala Val

1 5 10

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 174

Ala Cys Asn Trp Ser Gly Glu Asp Thr Val

1 5 10

<210> 175

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 175

Ala Ala Ala Pro Ser Phe Ser Arg Ser Val Leu Asp Gly Asn Leu Ser

1 5 10 15

Gln Ile Asp Tyr Trp

20

<210> 176

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 176

Ser Gly Arg Ala Ala Ser Asp Tyr Ala Met

1 5 10

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 177

Ile Asn Trp Gly Gly Glu Asp Thr Val

1 5

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 178

Ser Gly Arg Thr Phe Thr Asn Tyr Ala Met

1 5 10

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 179

Ala Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 180

Ala Ser Ala Glu Ser Phe Ser Arg Gly Gly Leu Pro Tyr Gly Met Asn

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 181

Ser Val Ser Thr Phe Gly Thr Ser Pro Val

1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 182

Ala Ile Arg Trp Asp Gly Val Gly Ala Tyr

1 5 10

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400>

183

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

1 5 10 15

Tyr Gly Tyr Trp

20

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 184

Ala Ile Arg Trp Glu Gly Val Gly Ala Tyr

1 5 10

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 185

Ala Ile Arg Trp Asp Ala Val Gly Ala Tyr

1 5 10

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 186

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ser Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

1 5 10 15

Tyr Gly Tyr Trp

20

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 187

Ala Leu Pro Arg Arg Gly Asp Ala Glu Leu Pro Ser Thr Val Lys Glu

1 5 10 15

Tyr Gly Tyr Trp

20

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 188

Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr Leu Met

1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 189

Arg Ile Arg Trp Asn Glu Gly Asp Thr Tyr

1 5 10

<210>

190

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 190

Ala Ala Arg Ser Ile Phe Asn Pro Ser Asp Gln Tyr Val Tyr Trp

1

5

10

15