



공개특허 10-2023-0101934



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0101934
(43) 공개일자 2023년07월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/303 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7021321(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월25일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2021-7030203
원출원일자(국제) 2015년09월25일
심사청구일자 2021년10월12일
- (85) 번역문제출일자 2023년06월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2015/077024
- (87) 국제공개번호 WO 2016/047722
국제공개일자 2016년03월31일
- (30) 우선권주장
JP-P-2014-197315 2014년09월26일 일본(JP)

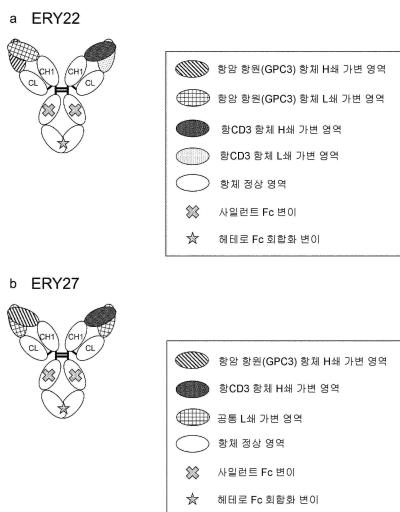
- (71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타구 우키마 5쵸메 5반 1고
- (72) 발명자
네즈 준이치
일본 시즈오카현 고템바시 고마카도 1초메 135반
치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
나리타 아쓰시
일본 시즈오카현 고템바시 고마카도 1초메 135반
치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 세포상해 유도 치료제

(57) 요 약

글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 포함하는, 우수한 세포상해 활성과 높은 안전성이 유지된, 새로운 다중특이성 항원 결합 분자를 발견했다. 본 발명의 분자는 글리피칸 3을 발현하는 세포나 조직에 대해서 강한 세포상해성을 나타내기 때문에, 다양한 암을 치료 또는 예방하기 위한 새로운 의약 조성물을 제조하는 것이 가능해진다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

(72) 발명자

이시구로 다카히로

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

사쿠라이 미카

일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치
추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내

시라이와 히로타케

일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치
추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내

히로니와 나오카

일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치
추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내

이가와 도모유키

일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치
추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내

가와이 유미코

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

이하의 (a1)~(a15)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및, L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하고, 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖는 항체 H쇄 가변 영역 및 L쇄 가변 영역을 포함하는 항원 결합분자.

(a1) 서열번호: 206에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 223에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a2) 서열번호: 211에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 223에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a3) 서열번호: 197에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a4) 서열번호: 197에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 299에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a5) 서열번호: 197에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 310에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a6) 서열번호: 197에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 319에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a7) 서열번호: 211에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 299에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a8) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a9) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 299에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a10) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 301에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a11) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 302에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a12) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 304에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a13) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 306에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a14) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 307에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합,

(a15) 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열번호: 309에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일한 L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합

청구항 2

제 1 항에 있어서,

추가로, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는, 항원 결합 분자.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

이중특이성 항체인, 항원 결합 분자.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

Fc 영역이, 하기 (b1)의 아미노산 서열의 조합인, 항원 결합 분자.

(b1) 서열번호: 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열과, 서열번호: 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열의 조합

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 기재된 항원 결합 분자를 코딩하는 핵산.

청구항 6

제 5 항에 기재된 핵산이 도입된 벡터.

청구항 7

제 6 항에 기재된 벡터를 포함하는 세포.

청구항 8

제 7 항에 기재된 세포를 배양하는 것에 의해, 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 기재된 항원 결합 분자를 제조하는 방법.

청구항 9

제 8 항에 기재된 방법에 의해 제조된, 항원 결합 분자.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 기재된 항원 결합 분자, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다중특이성 항원 결합 분자 및 그의 이용 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항체는 혈장 중에서의 안정성이 높고, 부작용이 적기 때문에 의약품으로서 주목받고 있다(비특허문헌 1 및 비특허문헌 2). 항체는, 항원에 결합하는 작용, 아고니스트 작용이나 안타고니스트 작용뿐만 아니라, ADCC(Antibody Dependent Cytotoxicity: 항체 의존성 상해 활성), ADCP(Antibody Dependent Cell Phagocytosis: 항체 의존성 세포 식작용), CDC(보체 의존성 세포상해 활성)와 같은 이펙터 세포에 의한 세포상해 활성(이펙터 기능이라고도 말한다)을 유도하여, 암세포에 대한 항종양 효과를 발휘한다는 것이 알려져 있다(비특허문헌 3). 항체의 Fc 영역이 NK 세포나 매크로파지 등의 이펙터 세포에 존재하는 Fc 리셉터에 결합하는 것에 의해, 항체가 결합된 표적의 암세포에 대해서 이들 이펙터 세포가 발휘하는 세포상해가 ADCC이다. 항체의 구조 중에 존재하는 보체 결합 부위에는 보체 복합체가 결합한다. 항체가 결합된 세포의 세포막 상에 당해 복합체 중에 존재하는 보체 성분이 구멍을 형성하는 것에 의해, 물이나 이온의 세포 내로의 유입이 촉진되어 세포가 파괴되는 것에 의한 세포상해가 CDC이다. 지금까지 우수한 항종양 효과를 나타내는 복수의 치료용 항체가, 암치료를 목적으로 하는 의약품으로서 개발되어 있고(비특허문헌 4), 기준의 치료용 항체에는 우수한 작용이 인정되지만, 이러한 항체의 투여에 의해 얻어지는 치료 성적은 아직 만족할 수 있는 것은 아니다.

[0003] 항체가 ADCC, ADCP, CDC를 발현하기 위해서는, 항체의 Fc 영역과, NK 세포나 매크로파지 등의 이펙터 세포에 존재하는 항체 리셉터(Fc γ R) 및 각종 보체 성분이 결합하는 것이 필수이다. 인간에서는, Fc γ R의 단백질 패밀리로서, Fc γ RIa, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa, Fc γ RIIIb의 아이소폼이 보고되어 있고, 각각의 알로타입도 보고되어 있다(비특허문헌 5). 이들 아이소폼 중, Fc γ RIa, Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa는 세포 내 도메인에 ITAM(Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)이라고 불리는 도메인을 가져, 활성화 시그널을 전달한다. 한편, Fc γ RIIb만이 세포 내 도메인에 ITIM(Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif)이라고 불리는 도메인을 가져, 억제 시그널을 전달한다. 어느 Fc γ R도, 면역 복합체 등에 의해 크로스링크됨으로써, 시그널을 전달한다는 것이 알려져 있다(비특허문헌 6). 실제로, 항체가 암세포에 이펙터 기능을 발휘할 때에는, 암세포막 상에 복수개 결합되어 있는 항체의 Fc 영역에서 이펙터 세포막 상의 Fc γ R이 클러스터가 되어, 이펙터 세포로 활성화 시그널이 전달된다. 그 결과, 살세포 효과가 발휘되지만, 이때 Fc γ R의 크로스링크는 암세포 근방에 존재하는 이펙터 세포에 한정되기 때문에, 면역의 활성화는 암세포 국소에서만 일어난다는 것이 나타나 있다.(비특허문헌 7)

[0004] 천연형의 면역클로불린은, 가변 영역에서 항원과 결합하고, 정상 영역에서 Fc γ R, FcRn, Fc α R, Fc ϵ R과 같은 리셉터나 보체와 결합한다. IgG의 Fc 영역에서 상호 작용하는 결합 분자 중 하나인 FcRn은, 항체의 중쇄 각각에 1분자씩 결합하기 때문에, IgG형의 항체 1분자에 대해서 2분자의 FcRn이 결합한다는 것이 보고되어 있다. 그러나, FcRn 등과는 달리, Fc γ R은 항체의 힌지 영역 및 CH2 도메인에서 상호 작용하고, IgG형의 항체 1분자에 대해서 1분자만 결합한다(비특허문헌 8). 또한, 통상의 천연형의 IgG형의 항체는, 그 가변 영역(Fab)에 의해 1개 에피토프를 인식하여 결합하기 때문에, 1개의 항원밖에 결합할 수 없다. 한편, 암이나 염증에 있어서는 다양한 단백질이 관여한다는 것이 알려져 있고, 단백질끼리가 크로스stalk(crosstalk)되어 있는 경우가 있다. 예를 들어 면역 질환에서는, 몇 가지의 염증성 사이토카인(TNF, IL1이나 IL6)이 관여하고 있다는 것이 알려져 있다(비특허문헌 9). 또한 암에 있어서 약제 내성을 획득하는 메커니즘의 하나로서, 다른 리셉터가 활성화된다는 것이 알려져 있다(비특허문헌 10). 이와 같은 경우, 1개의 에피토프를 인식하는 통상의 항체에서는, 복수의 단백질을 저해할 수 없다.

[0005] 복수의 타겟을 저해하는 분자로서, 1분자로 2종류 이상의 항원과 결합하는 항체(Bispecific 항체, 이중특이성 항체)가 연구되고 있다. 천연형의 IgG형의 항체를 개량하는 것에 의해, 상이한 2개의 항원(제1의 항원과 제2의 항원)에 대한 결합 활성을 부여하는 것이 가능하다(비특허문헌 11). 그 때문에, 2종류 이상의 항원을 1개의 분자로 중화하는 작용뿐만 아니라, 세포상해 활성을 가지는 세포와 암세포를 크로스링크함으로써 항종양 활성을 높이는 작용이 있다. 지금까지 Bispecific 항체의 분자형으로서, 항체의 N 말단이나 C 말단에 항원 결합 부위를 부가한 분자(DVD-Ig나 scFv-IgG)나 항체의 2개의 Fab 영역이 상이한 서열을 갖는 분자(공통 L쇄 Bispecific 항체 및 하이브리드 하이브리도마), 하나의 Fab 영역이 2개의 항원을 인식하는 분자(Two-in-one IgG), CH3 영역의 루프 부위를 새로운 항원 결합 부위로 한 분자(Fcab)가 보고되어 있다(비특허문헌 12 및 비특허문헌 13). 어느 Bispecific 항체도 Fc 영역에서 Fc γ R과 상호 작용하기 때문에, 항체의 이펙터 기능은 보존되어 있다. 따라서, Bispecific 항체가 인식하는 어느 항원에 대해서도, Fc γ R과 동시에 결합하고, 항원을 발현하고 있는 세포에 대해서 ADCC 활성을 나타낸다.

- [0006] Bispecific 항체가 인식하는 항원이 모두 암에 특이적으로 발현하고 있는 항원이면, 어느 항원에 결합해도 암세포에 대해서 세포상해 활성을 나타내기 때문에, 하나의 항원을 인식하는 통상의 항체 의약품보다도 효율적인 항종양 효과를 기대할 수 있다. 그러나, Bispecific 항체가 인식하는 항원 중 어느 하나의 항원이라도 정상 조직에 발현하고 있는 경우나 면역 세포에 발현하는 세포인 경우, Fc γ R과의 크로스링크에 의해 정상 조직의 상해나 사이토카인의 방출이 일어난다(비특허문헌 14). 그 결과, 강한 부작용을 유도해 버린다.
- [0007] Bispecific 항체의 하나로서, T 세포를 이펙터 세포로서 동원하는 세포상해를 그 항종양 효과의 메커니즘으로 하는 항체인 T 세포 리다이렉팅 항체(T cell-redirecting 항체)가 1980년대부터 알려져 있다(비특허문헌 15, 16, 17). NK 세포나 매크로파지를 이펙터 세포로서 동원하는 ADCC를 그 항종양 효과의 메커니즘으로 하는 항체와는 달리, T 세포 리다이렉팅 항체는, T 세포 상의 T 세포 리셉터(TCR) 복합체의 구성 서브유닛 중 어느 하나에 대한 항체, 특히 CD3 epsilon쇄에 결합하는 항체와, 표적인 암세포 상의 항원에 결합하는 항체를 포함하는 bi-specific 항체이다. T 세포 리다이렉팅 항체가 CD3 epsilon쇄와 암항원에 동시에 결합하는 것에 의해, T 세포가 암세포에 접근한다. 그 결과, T 세포가 가지는 세포상해 작용에 의해 암세포에 대한 항종양 효과가 발휘된다고 생각되고 있다.
- [0008] T 세포 리다이렉팅 항체의 하나로서 알려져 있는 Catumaxomab은, 2개의 Fab로 각각 암항원(EpCAM)과 T 세포에 발현하고 있는 CD3 ε쇄에 결합한다. Catumaxomab은 암항원과 CD3 ε이 동시에 결합하는 것에 의해, T 세포에 의한 세포상해 활성을 유도하고, 암항원과 Fc γ R이 동시에 결합하는 것에 의해 NK 세포나 매크로파지 등의 항원 제시 세포에 의한 세포상해 활성을 유도한다. 2개의 세포상해 활성을 이용하는 것에 의해 Catumaxomab은 복강내 투여에 의해 악성 복수증에서 높은 치료 효과가 나타나고 있어, 유럽에서 승인되어 있다(비특허문헌 18). 또 Catumaxomab 투여에 의해 암세포에 대해서 반응하는 항체가 출현한 예가 보고되어, 획득 면역이 유도된다는 것이 밝혀졌다(비특허문헌 19). 이 결과로부터 T 세포에 의한 세포상해 활성과 함께, Fc γ R을 개재한 NK 세포나 매크로파지 등의 세포에 의한 작용의 양자를 가지는 항체(특히 trifunctional 항체라고 부른다)는 강한 항종양 효과와 획득 면역 유도를 기대할 수 있기 때문에 주목받고 있다.
- [0009] 그러나, trifunctional 항체는 암항원이 존재하지 않는 경우라도, CD3 ε과 Fc γ R이 동시에 결합하기 때문에, 암세포가 존재하지 않는 환경에서도 CD3 ε을 발현하고 있는 T 세포와 Fc γ R을 발현하고 있는 세포가 크로스링크되어, 각종 사이토카인이 대량으로 산생된다. 이와 같은 암항원 비의존적인 각종 사이토카인의 산생 유도에 의해, trifunctional 항체의 투여는 현재, 복강내에 한정되어 있고(비특허문헌 20), 중독(重篤)한 사이토카인 폭풍양(樣)의 부작용에 의해 전신 투여는 극히 곤란하다. 실제, 비소세포 폐암 환자에 대한 catumaxomab의 전신 투여에 의한 제1상 임상 시험에 있어서는, 5 μg/body라는 극히 낮은 용량이 최대 허용 투여량이고, 그 이상의 용량의 투여에 의해 다양한 중독한 부작용이 일어난다는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 21).
- [0010] 이와 같이, 종래 기술의 Bispecific 항체에서는, 첫 번째의 항원인 암항원(EpCAM)과 두 번째의 항원인 CD3 ε 양쪽의 항원이 Fc γ R과 동시에 결합될 수 있기 때문에, Fc γ R과 두 번째의 항원인 CD3 ε의 동시 결합에 의한 이와 같은 부작용을 회피하는 것은 문자 구조적으로 불가능하다.
- [0011] 한편, BiTE(bispecific T-cell engager)는 catumaxomab과는 달리 Fc γ 수용체에 대한 결합 부위를 가지지 않기 때문에, 암항원 비의존적으로 T 세포와 NK 세포나 매크로파지 등에 발현하는 수용체가 가교되는 경우는 없다. 그 때문에, catumaxomab이 투여된 경우에 관찰된 암항원 비의존적인 사이토카인의 유도는 일어나지 않는다는 것이 나타나 있다. 그러나, BiTE는 Fc 영역을 빠트린 저분자량형의 개변 항체 분자이기 때문에, 치료용 항체로서 통상 이용되는 IgG형의 항체와 비교하여, 환자에게 투여된 BiTE의 혈중 반감기는 현저히 짧다는 문제점이 존재한다. 실제, 생체에 투여된 BiTE의 혈중 반감기는 수시간 정도인 것이 나타나 있고(비특허문헌 22, 23), blinatumomab의 임상 시험에 있어서는 미니 펌프를 이용한 지속 정맥내 투여에 의해 blinatumomab의 투여가 행해지고 있다. 이러한 투여는 환자에게 현저히 편리성이 나쁜 투여법일 뿐만 아니라, 기기의 고장 등에 의한 의료 사고의 위험성도 잠재하여, 바람직한 치료법이라고는 말할 수 없다.
- [0012] 근년, Fc γ R에 대한 결합 활성을 저감시킨 Fc 영역을 이용함으로써, BiTE가 가지는 강한 항종양 활성과, 암항원 비의존적으로 사이토카인 폭풍 등을 유도하지 않는다는 안전성상의 우수한 성질이 유지되고, 또한 긴 혈중 반감기를 가지는 새로운 폴리펩타이드 회합체가 제공되고 있다(특허문헌 1).
- [0013] 한편, 종래 기술의 이중특이성 항체를 발현시키는 경우, 2종류의 H쇄와 2종류의 L쇄를 발현시키기 위해, 그 조합으로서는 10종류의 조합이 생각된다. 그 중 목적하는 결합특이성을 갖는 조합은 1종류이다. 그 때문에, 목적하는 이중특이성 항체를 취득하기 위해서는, 10종류의 항체로부터 1종류의 목적하는 항체를 정제할 필요가 있

어, 극히 효율이 나쁘고, 또한 곤란하다.

[0014] 이 문제를 해결하는 방법으로서, IgG의 H쇄의 CH3 영역에 아미노산 치환을 실시하는 것에 의해, 이종(異種)의 H 쇄의 조합, 예를 들면, 항원 A에 대한 H쇄와 항원 B에 대한 H쇄를 우선적으로 분비시키는 방법이 보고되어 있다 (특허문헌 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 비특허문헌 24, 25). 이들에는, "knob; 돌기"와 "hole; 공극"이라는 물리적인 장애를 이용한 방법이나, 전하적인 반발을 이용한 방법이 보고되어 있다.

[0015] 더 효율적으로 목적 분자를 얻기 위해서, 아미노산 서열이 동일함에도 불구하고, 2개의 상이한 항원에 결합하는 것이 가능한 L쇄를 이용하는 방법이 보고되어 있다(특허문헌 8, 9). 그러나, 공통 L쇄를 이용하는 것에 의해, 항원에 대한 affinity가 크게 저하될 가능성이 있어, 항원에 대한 affinity가 유지된 공통 L쇄를 발견하는 것은 곤란하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0016] (특허문헌 0001) WO2012/073985

(특허문헌 0002) WO96/27011

(특허문헌 0003) WO2006/106905

(특허문헌 0004) WO2007/147901

(특허문헌 0005) WO2009/089004

(특허문헌 0006) WO2010/129304

(특허문헌 0007) WO2013/065708

(특허문헌 0008) WO98/050431

(특허문헌 0009) WO2006/109592

비특허문헌

[0017] (비)특허문헌 0001) Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

(비)특허문헌 0002) Eur J Pharm Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

(비)특허문헌 0003) Drug Des Devel Ther (2009) 3, 7-16

(비)특허문헌 0004) Clin Cancer Res. (2010) 16 (1), 11-20

(비)특허문헌 0005) Immunol. Lett. (2002) 82, 57-65

(비)특허문헌 0006) Nat. Rev. Immunol. (2008) 8, 34-47

(비)특허문헌 0007) Ann. Rev. Immunol. (1988). 6. 251-81

(비)특허문헌 0008) J. Bio. Chem., (2000) 276, 16469-16477

(비)특허문헌 0009) Nat. Biotech., (2011) 28, 502-10

(비)특허문헌 0010) Endocr Relat Cancer (2006) 13, 45-51

(비)특허문헌 0011) MAbs. (2012) Mar 1, 4(2)

(비)특허문헌 0012) Nat. Rev. (2010) 10, 301-316

(비)특허문헌 0013) Peds (2010), 23(4), 289-297

(비)특허문헌 0014) J. Immunol. (1999) Aug 1, 163(3), 1246-52

(비)특허문헌 0015) Nature (1985) 314 (6012), 628-31

- (비)특허문현 0016) Int J Cancer (1988) 41 (4), 609-15.
- (비)특허문현 0017) Proc Natl Acad Sci USA (1986) 83 (5), 1453-7
- (비)특허문현 0018) Cancer Treat Rev. (2010) Oct 36(6), 458-67
- (비)특허문현 0019) Future Oncol. (2012) Jan 8(1), 73-85
- (비)특허문현 0020) Cancer Immunol Immunother. (2007) 56(9), 1397-406
- (비)특허문현 0021) Cancer Immunol Immunother. (2007) 56(10), 1637-44
- (비)특허문현 0022) Cancer Immunol Immunother. (2006) 55(5), 503-14
- (비)특허문현 0023) Cancer Immunol Immunother. (2009) 58(1), 95-109
- (비)특허문현 0024) Protein Engineering. (1996) vol. 9, p. 617-621
- (비)특허문현 0025) Nature Biotechnology. (1998) vol. 16, p. 677-681

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018]

본 발명은 상기의 정황에 비추어 이루어진 것으로, T 세포를 표적 암세포에 근접시켜 T 세포에 의한 글리피칸 3 발현 세포를 포함하는 표적 암조직에 대한 세포상해 활성을 통하여 암을 치료하는 것이 가능하고, 또한 산생 효율이 높은 분자형인 다중특이성 항원 결합 분자, 당해 항원 결합 분자의 제조 방법, 및 당해 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0019]

본 발명자들은, 글리피칸 3에 결합하는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인과, T 세포 수용체 복합체에 결합하는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인에, 양 항원에 대한 친화성을 향상시키는 것이 가능한 공통 L쇄를 발견하여, 이것에 의해 산생 효율이 높은 분자형으로 하면서, 더욱이, BiTE 등의 T 세포 리다이렉팅 항체가 가지는 강한 항종양 활성과, 암항원 비의존적으로 사이토카인 폭풍 등을 유도하지 않는다는 안전성상의 우수한 성질이 유지되고, 또한 긴 혈중 반감기를 가지는 새로운 다중특이성 항원 결합 분자를 발견했다. 또, 공통 L쇄를 갖는 다중특이성 항원 결합 분자가 글리피칸 3 발현 암세포를 표적으로 해서 세포상해를 초래한다는 것을 발견했다. 본 발명자들은, 이러한 발견에 기초하여, 본 발명에 따른 다중특이성 항원 결합 분자가 글리피칸 3 발현 암세포를 포함하는 암조직을 상해한다는 것을 밝혔다.

[0020]

즉, 본 발명은 이하를 제공하는 것이다.

[0021]

[1] 하기의 도메인;

[0022]

(1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인,

[0023]

(2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및

[0024]

(3) Fc_γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인

[0025]

을 포함하고, (1)의 가변 영역과 (2)의 가변 영역에 포함되는 L쇄 가변 영역이 공통의 아미노산 서열인 다중특이성 항원 결합 분자로서, 세포상해 활성이, 글리피칸 3 결합 도메인이 서열번호 47 및 48로 이루어지고, T 세포 수용체 복합체 결합 도메인이 서열번호 49 및 50으로 이루어지는 이중특이성 항체(GPC3_ERY22_rCE115)와 비교하여, 동등하거나 또는 그 이상인, 다중특이성 항원 결합 분자.

[0026]

[2] 세포상해 활성이 T 세포 의존적 세포상해 활성인, [1]에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0027]

[3] T 세포 수용체 복합체 결합 활성이 T 세포 수용체에 대한 결합 활성인, [1] 또는 [2]에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0028]

[4] T 세포 수용체 복합체 결합 활성이 CD3 ε 쇄에 대한 결합 활성인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재

된 다중특이성 항원 결합 분자.

- [0029] [5] [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (a1)~(a5)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0030] (a1) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 40에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0031] (a2) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 197에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0032] (a3) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 206에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0033] (a4) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 211에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0034] (a5) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0035] [6] [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (b1)~(b15)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0036] (b1) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 52에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0037] (b2) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 103에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0038] (b3) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 122에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0039] (b4) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 128에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0040] (b5) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 129에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0041] (b6) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 132에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0042] (b7) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 142에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0043] (b8) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 144에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0044] (b9) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 164에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0045] (b10) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 168에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0046] (b11) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 421에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0047] (b12) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 424에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0048] (b13) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 426에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0049] (b14) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 429에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0050] (b15) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 430에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0051] [7] [1] 의 (1) 및 (2)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (c1)~(c19)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0052] (c1) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 40에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 52에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0053] (c2) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 40에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 421에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0054] (c3) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 40에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 426에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 132에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0070] (c19) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 424에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다

[0071] [8] CDR1, CDR2 및 CDR3이, Kabat 넘버링에 기초하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역인, [5] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0072] [9] [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (a1)~(a5)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 가변 영역을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0073] (a1) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 40에 기재된 아미노산 서열이다

[0074] (a2) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 197에 기재된 아미노산 서열이다

[0075] (a3) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 206에 기재된 아미노산 서열이다

[0076] (a4) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 211에 기재된 아미노산 서열이다

[0077] (a5) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열이다

[0078] [10] [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (b1)~(b15)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 가변 영역을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0079] (b1) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 52에 기재된 아미노산 서열이다

[0080] (b2) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열이다

[0081] (b3) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 122에 기재된 아미노산 서열이다

[0082] (b4) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 128에 기재된 아미노산 서열이다

[0083] (b5) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 129에 기재된 아미노산 서열이다

[0084] (b6) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 132에 기재된 아미노산 서열이다

[0085] (b7) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 142에 기재된 아미노산 서열이다

[0086] (b8) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 144에 기재된 아미노산 서열이다

[0087] (b9) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 164에 기재된 아미노산 서열이다

[0088] (b10) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 168에 기재된 아미노산 서열이다

[0089] (b11) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 421에 기재된 아미노산 서열이다

[0090] (b12) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 424에 기재된 아미노산 서열이다

[0091] (b13) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 426에 기재된 아미노산 서열이다

[0092] (b14) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 429에 기재된 아미노산 서열이다

[0093] (b15) H쇄 가변 영역이, 서열번호: 430에 기재된 아미노산 서열이다

[0094] [11] [1] 및 (2)에 기재된 항체 가변 영역이, 하기 (c1)~(c19)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 가변 영역의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0095] (c1) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 40에 기재된 아미노산 서열이고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 52에 기재된 아미노산 서열이다,

[0096] (c2) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 40에 기재된 아미노산 서열

- [0111] (c17) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열이고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 129에 기재된 아미노산 서열이다,
- [0112] (c18) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열이고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 132에 기재된 아미노산 서열이다,
- [0113] (c19) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열이고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 424에 기재된 아미노산 서열이다
- [0114] [12] [1] 에 기재된 공통 L쇄가, 하기 (d1)~(d11)로부터 선택되는 어느 하나의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하는 공통 L쇄, 또는 이것과 기능적으로 동등한 공통 L쇄인, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0115] (d1) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0116] (d2) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 223에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0117] (d3) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 299에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0118] (d4) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 301에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0119] (d5) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 302에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0120] (d6) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 304에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0121] (d7) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 306에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0122] (d8) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 307에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0123] (d9) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 309에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0124] (d10) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 310에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0125] (d11) CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 319에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0126] [13] [1] 에 기재된 L쇄 가변 영역이, 하기 (d1)~(d11)로부터 선택되는 어느 하나의 L쇄 아미노산 서열의 가변 영역인, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0127] (d1) 서열번호: 53에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0128] (d2) 서열번호: 223에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0129] (d3) 서열번호: 299에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0130] (d4) 서열번호: 301에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0131] (d5) 서열번호: 302에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0132] (d6) 서열번호: 304에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0133] (d7) 서열번호: 306에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0134] (d8) 서열번호: 307에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0135] (d9) 서열번호: 309에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0136] (d10) 서열번호: 310에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0137] (d11) 서열번호: 319에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 L쇄
- [0138] [14] [1] 및 (2)에 기재된 항체 가변 영역, 및, 공통 L쇄 가변 영역이, 하기 (e1)~(e25)로부터 선택되는 어느 하나의 H쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및, L쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원

결합 문자.

CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 142에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 299에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 306에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

- [0158] (e20) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 103에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 307에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0159] (e21) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 103에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 309에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0160] (e22) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 122에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0161] (e23) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 129에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0162] (e24) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 132에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0163] (e25) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 215에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 424에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3이, 서열번호: 53에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역의 아미노산 서열과 동일하다
- [0164] [15] [1] 및 (2)에 기재된 항체 가변 영역, 및, 공통 L쇄 가변 영역이, 하기 (f1)~(f26)으로부터 선택되는 어느 하나의 가변 영역의 조합을 포함하는 항체 가변 영역, 또는 이것과 기능적으로 동등한 항체 가변 영역인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0165] (f1) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 197에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 128에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 53에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0166] (f2) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 197에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 128에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 299에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,
- [0167] (f3) [1] 의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 197에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1] 의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 128에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 310에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열

과 동일하다,

열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 299에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0180] (f16) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 301에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0181] (f17) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 302에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0182] (f18) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 304에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0183] (f19) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 306에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0184] (f20) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 307에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0185] (f21) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 103에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 309에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0186] (f22) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 122에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 53에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0187] (f23) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 129에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 53에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0188] (f24) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 132에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 53에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다,

[0189] (f25) [1]의 (1)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 215에 기재된 아미노산 서열과 동일하고, [1]의 (2)에 기재된 항체 가변 영역에 포함되는 H쇄 가변 영역이, 서열번호: 424에 기재된 아미노산 서열과 동일하며, 공통 L쇄의 항체 가변 영역이, 서열번호: 53에 포함되는 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하다

[0190] (f26) (f1)~(f25) 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자가 결합하는 글리피칸 3 및 T 세포 수용체 복합체 상의 에피토프와 각각 중복되는 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자이고, 공통 L쇄를 갖는다

- [0191] [16] [1] 의 (3)에 기재된 Fc 영역이, 서열번호: 23~26(IgG1~IgG4)에 기재된 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중 어느 하나의 아미노산이 변이되어 있는 Fc 영역인, [1] 내지 [15] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0192] [17] [1] 의 (3)에 기재된 Fc 영역이, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기의 아미노산;
- [0193] 220위, 226위, 229위, 231위, 232위, 233위, 234위, 235위, 236위, 237위, 238위, 239위, 240위, 264위, 265위, 266위, 267위, 269위, 270위, 295위, 296위, 297위, 298위, 299위, 300위, 325위, 327위, 328위, 329위, 330위, 331위, 332위
- [0194]로부터 선택되는, 적어도 1개의 아미노산이 변이되어 있는 Fc 영역인, [16] 에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0195] [18] [1] 의 (3)에 기재된 Fc 영역이, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기의 아미노산;
- [0196] 234위의 아미노산이 Arg, 235위의 아미노산이 Ala 또는 Arg, 239위의 아미노산이 Lys, 297위의 아미노산이 Ala
- [0197]로부터 선택되는, 적어도 1개의 아미노산을 갖는 Fc 영역인, [16] 에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0198] [19] [1] 의 (3)에 기재된 Fc 영역이, 추가로, 헤테로2량체로 이루어지는 Fc 영역의 형성을 촉진하기 위한 아미노산 변이를 갖는, [16] 내지 [18] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0199] [20] 헤테로2량체로 이루어지는 Fc 영역이, 하기 (g1) 또는 (g2)의 아미노산 서열의 조합인, [19] 에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0200] (g1) 서열번호: 57에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열과, 서열번호: 58에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열의 조합
- [0201] (g2) 서열번호: 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열과, 서열번호: 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역의 Fc 영역과 동일한 아미노산 서열의 조합
- [0202] [21] 다중특이성 항원 결합 분자가 이중특이성 항체인, [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.
- [0203] [22] 이하의 (h1)~(h25) 중 어느 하나에 기재된 이중특이성 항체:
- [0204] (h1) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 215에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 424에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 53에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,
- [0205] (h2) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 215에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 103에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 53에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,
- [0206] (h3) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 215에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 103에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 299에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,
- [0207] (h4) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 215에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 103에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 301에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,

에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 128에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 310에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,

산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,

[0227] (h24) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 211에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 164에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 223에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체,

[0228] (h25) 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 211에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖고, 서열번호 168에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역과 서열번호 60 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 갖는 정상 영역으로 이루어지는 항체 H쇄, 및, 서열번호 223에 기재된 아미노산 서열을 갖는 항체의 공통 L쇄를 갖는, 이중특이성 항체

[0229] [23] [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 또는 [21] 또는 [22]에 기재된 이중특이성 항체를 코딩하는 핵산.

[0230] [24] [23]에 기재된 핵산이 도입된 벡터.

[0231] [25] [23]에 기재된 핵산, 또는 [24]에 기재된 벡터를 포함하는 세포.

[0232] [26] [25]에 기재된 세포를 배양하는 것에 의해, [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 또는 [21] 또는 [22]에 기재된 이중특이성 항체를 제조하는 방법.

[0233] [27] [26]에 기재된 방법에 의해 제조된, 다중특이성 항원 결합 분자, 또는 이중특이성 항체.

[0234] [28] [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 또는 [21] 또는 [22]에 기재된 이중특이성 항체, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물.

[0235] [29] 세포상해를 유도하는, [28]에 기재된 의약 조성물.

[0236] [30] 세포상해가 T 세포 의존적 세포상해인, [29]에 기재된 의약 조성물.

[0237] [31] [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 또는 [21] 또는 [22]에 기재된 이중특이성 항체가 필요한 환자에게 투여하기 위한, [28]에 기재된 의약 조성물.

[0238] 또한 본 발명은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자 또는 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자를 포함하는, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 키트에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자 또는 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자의, 세포상해 활성을 활성화하기 위한 의약 조성물의 제조에 있어서의 사용에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 본 발명의 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자 또는 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자에 관한 것이다. 여기에서 다중특이성 항원 결합 분자에는, 본 발명의 이중특이성 항체가 포함된다.

[0239] 또한 본 발명은, 하기의 도메인;

[0240] (1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및

[0241] (2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인

[0242] 을 포함하고, (1)의 가변 영역과 (2)의 가변 영역에 포함되는 L쇄 가변 영역이 공통의 아미노산 서열인 다중특이성 항원 결합 분자에 관한 것이다. 또한 본 발명은, (1)의 도메인, 즉, 해당 다중특이성 항원 결합 분자에 포함되는, 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 도메인에 관한 것이다. 또한 본 발명은, (2)의 도메인, 즉, 해당 다중특이성 항원 결합 분자에 포함되는, T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인에 관한 것이다. (1) 및 (2)의 도메인의 상세는, 상기의 [1] ~ [22]에 기재로 한 것이어도 된다. 해당 다중특이성 항원 결합 분자는, 이중특이성 항체여도 된다. 또한 해당 다중특이성 항원 결합 분자는, Fc 영역을 포함하는 도메인을 추가로 포함하고 있어도 되고, 해당 Fc 영역은 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있어도 된다. Fc 영역을 포함하는 도메인의 상세는, 예를 들면 상기 [1] ~ [22]에 기재로 한 것이어도 된다. 또한 본 발명은, 해당 다중특이성 항원 결합 분자 또는 해당 도메인을 코딩하는 핵산, 해당 핵산이 도입된 벡터, 해당 핵산 또는 해당 벡터를 포함하는 세포, 해당 세포

를 배양하는 것에 의해, 해당 다중특이성 항원 결합 분자를 제조하는 방법, 해당 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자 또는 글리피칸 3 또는 T 세포 수용체 복합체에 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 해당 다중특이성 항원 결합 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다. 해당 의약 조성물은 세포상해를 유도하는 것이어도 되고, 또한 해당 세포상해는 T 세포 의존적 세포상해여도 되고, 해당 다중특이성 항원 결합 분자가 필요한 환자에게 투여하기 위한 것 이어도 된다.

[0243] 또한 본 발명은, 상기 [14]의 (e1)~(e25) 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자가 결합하는 글리피칸 3 및 T 세포 수용체 복합체 상의 에피토프와 각각 중복 및/또는 경합하는 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자, 및 상기 [15]의 (f1)~(f25) 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자가 결합하는 글리피칸 3 및 T 세포 수용체 복합체 상의 에피토프와 각각 중복 및/또는 경합하는 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자도 제공한다.

[0244] 또한 상기 [20] (g1) 및 (g2)에 있어서는, 2개의 Fc 영역 중, 전자의 Fc 영역이 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖는 항체 H체에 포함되고, 후자의 Fc 영역이 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖는 항체 H체에 포함되어 있어도 되며, 전자의 Fc 영역이 T 세포 수용체 복합체에 대한 결합 활성을 갖는 항체 H체에 포함되고, 후자의 Fc 영역이 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖는 항체 H체에 포함되어 있어도 된다.

발명의 효과

[0245] 본 발명에 의해, 산생 효율이 높은 문자형으로 하면서, BiTE가 가지는 강한 항종양 활성과, 암항원 비의존적으로 사이토카인 폭풍 등을 유도하지 않는다는 안전성상의 우수한 성질이 유지되고, 또한 긴 혈중 반감기를 가지는 새로운 다중특이성 항원 결합 분자가 제공되었다. 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 포함하는 세포상해 활성을 활성화하는 의약 조성물이 글리피칸 3 발현 암세포를 포함하는 암조직을 표적으로 해서 세포상해를 초래하여, 다양한 암을 치료 또는 예방할 수 있다. 환자에게 있어서도, 안전성이 높을 뿐만 아니라, 신체적 부담이 적고 편리성도 높다고 하는, 바람직한 치료를 할 수 있게 된다.

도면의 간단한 설명

[0246] 도 1은 a: ERY22의 모식도, b: ERY27의 모식도를 나타내는 도면이다.

도 2는 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 GPC3_ERY22_rCE115와 GPC3_ERY27_hCE115의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다. 검은 마름모(◆)는 GPC3_ERY22_rCE115, 검은 삼각(▲)은 GPC3_ERY27_hCE115의 세포상해 활성을 각각 나타낸다.

도 3은 PC-10을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 GPC3_ERY22_rCE115와 GPC3_ERY27_hCE115의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다. 검은 마름모(◆)는 GPC3_ERY22_rCE115, 검은 삼각(▲)은 GPC3_ERY27_hCE115의 세포상해 활성을 각각 나타낸다.

도 4는 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 5는 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 6은 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 7은 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 8은 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 9는 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 세포상해 활성을 나타내는 그래프이다.

도 10은 PC-10을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 *in vivo* 항종양 효과를 나타내는 도면이다.

도 11은 NCI-H446을 표적 세포로 한 경우에 있어서의 최적화 항체의 *in vivo* 항종양 효과를 나타내는 도면이다.

도 12는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 잔기와, kabat의 EU 넘버링(본 명세서에 있어서 EU INDEX라고도 불린다)의 관계를 나타내는 도면이다.

도 13a는 중쇄 가변 영역 서열과 Kabat 등의 각종 넘버링을 나타내는 도면이다.

도 13b는 중쇄 가변 영역 서열과 Kabat 등의 각종 넘버링을 나타내는 도면이다.

도 14는 경쇄 가변 영역 서열과 Kabat 등의 각종 넘버링을 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0247] 이하의 정의는 본 명세서에 있어서 설명하는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해서 제공된다.

항체

[0249] 본 명세서에 있어서, 항체란, 천연의 것이거나 또는 부분적 또는 완전 합성에 의해 제조된 면역글로불린을 말한다. 항체는 그것이 천연에 존재하는 혈장이나 혈청 등의 천연 자원이나 항체를 산생하는 하이브리도마 세포의 배양 상청으로부터 단리될 수 있고, 또는 유전자 재조합 등의 수법을 이용하는 것에 의해 부분적으로 또는 완전하게 합성될 수 있다. 항체의 예로서는 면역글로불린의 아이소타입 및 그들 아이소타입의 서브클래스를 적합하게 들 수 있다. 인간의 면역글로불린으로서, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM의 9종류의 클래스(아이소타입)가 알려져 있다. 본 발명의 항체에는, 이들 아이소타입 중 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4가 포함될 수 있다.

[0250] 원하는 결합 활성을 갖는 항체를 제작하는 방법은 당업자에게 공지이다. 이하에, GPI 앵커형 수용체 패밀리에 속하는, 글리피칸 3(이하, GPC3이라고 한다)(Int J Cancer. (2003) 103 (4), 455-65)에 결합하는 항체(항 GPC3 항체)를 제작하는 방법이 예시된다. T 세포 수용체 복합체에 결합하는 항체도 하기의 예시에 준하여 적절히 제작될 수 있다.

[0251] 항GPC3 항체는, 공지의 수단을 이용하여 폴리클로날 또는 모노클로날 항체로서 취득될 수 있다. 항GPC3 항체로서는, 포유동물 유래의 모노클로날 항체가 적합하게 제작될 수 있다. 포유동물 유래의 모노클로날 항체에는, 하이브리도마에 의해 산생되는 것, 및 유전자 공학적 수법에 의해 항체 유전자를 포함하는 발현 벡터로 형질 전환된 숙주 세포에 의해 산생되는 것 등이 포함된다.

[0252] 모노클로날 항체 산생 하이브리도마는, 공지 기술을 사용하는 것에 의해, 예를 들면 이하와 같이 제작될 수 있다. 즉, GPC3 단백질을 감작 항원으로서 사용하고, 통상의 면역 방법에 따라 포유동물이 면역된다. 얻어지는 면역 세포가 통상의 세포 융합법에 의해 공지의 친세포와 융합된다. 다음으로, 통상의 스크리닝법에 의해, 모노클로날인 항체 산생 세포를 스크리닝하는 것에 의해 항GPC3 항체를 산생하는 하이브리도마가 선택될 수 있다.

[0253] 구체적으로는, 모노클로날 항체의 제작은 예를 들면 이하에 나타내는 바와 같이 행해진다. 우선, RefSeq 등록 번호 NM_001164617.1(서열번호: 1)에 그의 뉴클레오타이드 서열이 개시된 GPC3 유전자를 발현하는 것에 의해, 항체 취득의 감작 항원으로서 사용되는 RefSeq 등록번호 NP_001158089.1(서열번호: 2)로 표시되는 GPC3 단백질이 취득될 수 있다. 즉, GPC3을 코딩하는 유전자 서열을 공지의 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해 적당한 숙주 세포가 형질 전환된다. 당해 숙주 세포 중 또는 배양 상청 중으로부터 원하는 인간 GPC3 단백질이 공지의 방법으로 정제된다. 배양 상청 중으로부터 가용형의 GPC3을 취득하기 위해서는, 예를 들면, 서열번호: 2로 표시되는 GPC3 폴리펩타이드 서열 중, GPC3이 세포막 상에 계류되기 때문에 이용되는 GPI 앵커 서열에 상당하는 소수성 영역을 구성하는 564~580 아미노산을 결실한 단백질이 서열번호: 2로 표시되는 GPC3 단백질 대신에 발현된다. 또한, 정제한 천연의 GPC3 단백질도 또한 마찬가지로 감작 항원으로서 사용될 수 있다.

[0254] 포유동물에 대한 면역에 사용하는 감작 항원으로서 당해 정제 GPC3 단백질을 사용할 수 있다. GPC3의 부분 웹 타이드도 또한 감작 항원으로서 사용할 수 있다. 이때, 해당 부분 웹타이드는 인간 GPC3의 아미노산 서열로부터 화학 합성에 의해서도 취득될 수 있다. 또한, GPC3 유전자의 일부를 발현 벡터에 짜 넣어 발현시키는 것에 의해서도 취득될 수 있다. 나아가서는 단백질 분해 효소를 이용하여 GPC3 단백질을 분해하는 것에 의해서도 취득될 수 있지만, 부분 웹타이드로서 이용하는 GPC3 웹타이드의 영역 및 크기는 특히 특별한 태양에 한정되지 않는다. 바람직한 영역은 서열번호: 2의 아미노산 서열에 있어서 524~563번째의 아미노산에 상당하는 아미노산 서열로부터 임의의 서열이 선택되고, 보다 바람직하게는 537~563번째의 아미노산에 상당하는 아미노산 서열로부터 임의의 서열이 선택될 수 있다. 또한, 바람직하게는 서열번호: 2의 아미노산 서열에 있어서 550~663번째의 아미노산에 상당하는 아미노산 서열이 포함되지 않는 영역의 아미노산 서열로부터 임의의 서열이 선택될 수 있다. 또한 바람직하게는, 서열번호: 2의 아미노산 서열에 있어서 544~553번째에 상당하는 아미노산 서열로부터 임의의 서열이 선택되고, 보다 바람직하게는 546~551번째에 상당하는 아미노산 서열로부터 임의의 서열이 선택된다. 감작 항원으로 하는 웹타이드를 구성하는 아미노산의 수는 적어도 5 이상, 예를 들면 6 이상, 또는 7 이상인 것이 바람직하다. 보다 구체적으로는 8~50, 바람직하게는 10~30 잔기의 웹타이드가 감작 항원으로서 사용될 수 있다.

[0255]

또한, GPC3 단백질의 원하는 부분 폴리펩타이드나 웨타이드를 상이한 폴리펩타이드와 융합한 융합 단백질이 감작 항원으로서 이용될 수 있다. 감작 항원으로서 사용되는 융합 단백질을 제조하기 위해서, 예를 들면, 항체의 Fc 단편이나 웨타이드 태그 등이 적합하게 이용될 수 있다. 융합 단백질을 발현하는 벡터는, 원하는 2종류 또는 그 이상의 폴리펩타이드 단편을 코딩하는 유전자가 인프레임으로 융합되고, 당해 융합 유전자가 상기와 같이 발현 벡터에 삽입되는 것에 의해 제작될 수 있다. 융합 단백질의 제작 방법은 Molecular Cloning 2nd ed. (Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58 (1989) Cold Spring Harbor Lab. press)에 기재되어 있다. 감작 항원으로서 이용되는 GPC3의 취득 방법 및 그것을 이용한 면역 방법은, WO2003/000883, WO2004/022754, WO2006/006693 등에도 구체적으로 기재되어 있다.

[0256]

해당 감작 항원으로 면역되는 포유동물로서는, 특정 동물에 한정되는 것은 아니지만, 세포 융합에 사용하는 친세포와의 적합성을 고려하여 선택하는 것이 바람직하다. 일반적으로는 설치류의 동물, 예를 들면 마우스, 래트, 햄스터, 또는 토끼, 원숭이 등이 적합하게 사용된다.

[0257]

공지의 방법에 따라 상기의 동물이 감작 항원에 의해 면역된다. 예를 들면, 일반적인 방법으로서, 감작 항원이 포유동물의 복강내 또는 피하에 주사에 의해 투여되는 것에 의해 면역이 실시된다. 구체적으로는, PBS(Phosphate-Buffered Saline)나 생리 식염수 등으로 적당한 희석 배율로 희석된 감작 항원이, 희망에 따라 통상의 아쥬반트, 예를 들면 프로인트 완전 아쥬반트와 혼합되고, 유화된 후에, 해당 감작 항원이 포유동물에 4내지 21일마다 수회 투여된다. 또한, 감작 항원의 면역 시에는 적당한 담체가 사용될 수 있다. 특히 분자량이 작은 부분 웨타이드가 감작 항원으로서 이용되는 경우에는, 일부만, 키홀 림펫 혜모사이아닌 등의 담체 단백질과 결합한 해당 감작 항원 웨타이드를 면역하는 것이 바람직한 경우도 있다.

[0258]

또한, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마는, DNA 면역을 사용하여, 이하와 같이 해도 제작될 수 있다. DNA 면역이란, 면역 동물 중에서 항원 단백질을 코딩하는 유전자가 발현될 수 있는 태양으로 구축된 벡터 DNA가 투여된 당해 면역 동물 중에서, 감작 항원이 당해 면역 동물의 생체 내에서 발현되는 것에 의해, 면역 자극이 주어지는 면역 방법이다. 단백질 항원이 면역 동물에 투여되는 일반적인 면역 방법과 비교하여, DNA 면역에는, 다음과 같은 우위성이 기대된다.

[0259]

-GPC3과 같은 막 단백질의 구조를 유지하고 면역 자극이 주어질 수 있다

[0260]

-면역 항원을 정제할 필요가 없다

[0261]

DNA 면역에 의해 본 발명의 모노클로날 항체를 얻기 위해서, 우선, GPC3 단백질을 발현하는 DNA가 면역 동물에 투여된다. GPC3을 코딩하는 DNA는, PCR 등의 공지의 방법에 의해 합성될 수 있다. 얻어진 DNA가 적당한 발현 벡터에 삽입되어, 면역 동물에 투여된다. 발현 벡터로서는, 예를 들어 pcDNA3.1 등의 시판 중인 발현 벡터가 적합하게 이용될 수 있다. 벡터를 생체에 투여하는 방법으로서, 일반적으로 이용되고 있는 방법이 이용될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터가 흡착된 금 입자가 gene gun으로 면역 동물 개체의 세포 내에 도입되는 것에 의해 DNA 면역이 행해진다. 또, GPC3을 인식하는 항체의 제작은 국제공개 WO2003/104453에 기재된 방법을 이용해도 제작될 수 있다.

[0262]

이와 같이 포유동물이 면역되고, 혈청 중에 있어서의 GPC3에 결합하는 항체 역가의 상승이 확인된 후에, 포유동물로부터 면역 세포가 채취되어, 세포 융합에 제공된다. 바람직한 면역 세포로서는, 특히 비(脾)세포가 사용될 수 있다.

[0263]

상기 면역 세포와 융합되는 세포로서, 포유동물의 골수종 세포가 이용된다. 골수종 세포는, 스크리닝을 위한 적당한 선택 마커를 구비하고 있는 것이 바람직하다. 선택 마커란, 특정 배양 조건하에서 생존할 수 있는 (또는 할 수 없는) 형질을 가리킨다. 선택 마커에는, 하이포잔틴-구아닌-포스포리보실트랜스페라아제 결손(이하 HGPRT 결손으로 생략한다) 또는 티미딘키나아제 결손(이하 TK 결손으로 생략한다) 등이 공지이다. HGPRT나 TK의 결손을 갖는 세포는, 하이포잔틴-아미노프테린-티미딘 감수성(이하 HAT 감수성으로 생략한다)을 갖는다. HAT 감수성의 세포는 HAT 선택 배지 중에서 DNA 합성을 행할 수 없어 사멸하지만, 정상적인 세포와 융합하면 정상 세포의 셀비지 회로를 이용하여 DNA의 합성을 계속할 수 있기 때문에 HAT 선택 배지 중에서도 증식하게 된다.

[0264]

HGPRT 결손이나 TK 결손의 세포는, 각각 6 싸이오구아닌, 8 아자구아닌(이하 8AG로 생략한다), 또는 5' 브로모데옥시우리딘을 포함하는 배지에서 선택될 수 있다. 이를 피리미딘 아날로그를 DNA 중에 받아들이는 정상적인 세포는 사멸한다. 한편, 이를 피리미딘 아날로그를 받아들일 수 없는 이를 효소를 결손한 세포는, 선택 배지 중에서 생존할 수 있다. 이 밖에 G418 내성이라고 불리는 선택 마커는, 네오마이신 내성 유전자에 의해 2-데옥

시스트렙타민계 항생 물질(젠타마이신 유사체)에 대한 내성을 부여한다. 세포 융합에 적합한 여러 가지의 골수종 세포가 공지이다.

- [0265] 이와 같은 골수종 세포로서, 예를 들면, P3 (P3x63Ag8.653)(J. Immunol. (1979) 123 (4), 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (C. Eur. J. Immunol. (1976) 6 (7), 511-519), MPC-11 (Cell (1976) 8 (3), 405-415), SP2/0 (Nature (1978) 276 (5685), 269-270), FO (J. Immunol. Methods (1980) 35 (1-2), 1-21), S194/5.XX0.BU.1 (J. Exp. Med. (1978) 148 (1), 313-323), R210 (Nature(1979) 277 (5692), 131-133) 등이 적합하게 사용될 수 있다.
- [0266] 기본적으로는 공지의 방법, 예를 들어, 퀼러와 밀스테인 등의 방법(Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46) 등에 준하여, 상기 면역 세포와 골수종 세포의 세포 융합이 행해진다.
- [0267] 보다 구체적으로는, 예를 들면 세포 융합 촉진제의 존재하에서 통상의 영양 배양액 중에서, 상기 세포 융합이 실시될 수 있다. 융합 촉진제로서는, 예를 들면 폴리에틸렌글리콜(PEG), 센다이 바이러스(HVJ) 등이 사용되고, 추가로 융합 효율을 높이기 위해서 희망에 따라 다이메틸설록사이드 등의 보조제가 첨가되어 사용된다.
- [0268] 면역 세포와 골수종 세포의 사용 비율은 임의로 설정될 수 있다. 예를 들면, 골수종 세포에 대해서 면역 세포를 1 내지 10배로 하는 것이 바람직하다. 상기 세포 융합에 이용하는 배양액으로서는, 예를 들면, 상기 골수종 세포주의 증식에 적합한 RPMI1640 배양액, MEM 배양액, 기타, 이 종류의 세포 배양에 이용되는 통상의 배양액이 사용되고, 추가로 소태아 혈청(FCS) 등의 혈청 보액이 적합하게 첨가될 수 있다.
- [0269] 세포 융합은, 상기 면역 세포와 골수종 세포의 소정량을 상기 배양액 중에서 잘 혼합하여, 미리 37°C 정도로 가온된 PEG 용액(예를 들면 평균 분자량 1000 내지 6000 정도)이 통상 30 내지 60%(w/v)의 농도로 첨가된다. 혼합액이 완만하게 혼합되는 것에 의해 원하는 융합 세포(하이브리도마)가 형성된다. 이어서, 상기에 예로 든 적당한 배양액이 축차적으로 첨가되고, 원심하여 상청을 제거하는 조작을 반복하는 것에 의해 하이브리도마의 생육에 바람직하지 않은 세포 융합제 등이 제거될 수 있다.
- [0270] 이와 같이 해서 얻어진 하이브리도마는, 통상의 선택 배양액, 예를 들면 HAT 배양액(하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함하는 배양액)으로 배양하는 것에 의해 선택될 수 있다. 원하는 하이브리도마 이외의 세포(비융합 세포)가 사멸하는 데 충분한 시간(통상, 이러한 충분한 시간은 수일 내지 수 주간이다) 상기 HAT 배양액을 이용한 배양이 계속될 수 있다. 이어서, 통상의 한계 희석법에 의해, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마의 스크리닝 및 단일 클로닝이 실시된다.
- [0271] 이와 같이 해서 얻어진 하이브리도마는, 세포 융합에 이용된 골수종이 갖는 선택 마커에 따른 선택 배양액을 이용하는 것에 의해 선택될 수 있다. 예를 들면 HGPRT나 TK의 결손을 갖는 세포는, HAT 배양액(하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함하는 배양액)으로 배양하는 것에 의해 선택될 수 있다. 즉, HAT 감수성의 골수종 세포를 세포 융합에 이용한 경우, HAT 배양액 중에서, 정상 세포와의 세포 융합에 성공한 세포가 선택적으로 증식될 수 있다. 원하는 하이브리도마 이외의 세포(비융합 세포)가 사멸하는 데 충분한 시간, 상기 HAT 배양액을 이용한 배양이 계속된다. 구체적으로는, 일반적으로 수일 내지 수 주간의 배양에 의해, 원하는 하이브리도마가 선택될 수 있다. 이어서, 통상의 한계 희석법에 의해, 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마의 스크리닝 및 단일 클로닝이 실시될 수 있다.
- [0272] 원하는 항체의 스크리닝 및 단일 클로닝이, 공지의 항원 항체 반응에 기초하는 스크리닝 방법에 의해 적합하게 실시될 수 있다. 예를 들면, GPC3에 결합하는 모노클로날 항체는, 세포 표면에 발현된 GPC3에 결합할 수 있다. 이와 같은 모노클로날 항체는, 예를 들어, FACS(fluorescence activated cell sorting)에 의해 스크리닝될 수 있다. FACS는, 형광 항체와 접촉시킨 세포를 레이저광으로 해석하여, 개개의 세포가 발하는 형광을 측정하는 것에 의해 세포 표면에 대한 항체의 결합을 측정하는 것을 가능하게 하는 시스템이다.
- [0273] FACS에 의해 본 발명의 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마를 스크리닝하기 위해서는, 우선 GPC3을 발현하는 세포를 조제한다. 스크리닝을 위한 바람직한 세포는, GPC3을 강제 발현시킨 포유동물 세포이다. 숙주 세포로서 사용한 형질 전환되어 있지 않은 포유동물 세포를 대조로서 이용하는 것에 의해, 세포 표면의 GPC3에 대한 항체의 결합 활성이 선택적으로 검출될 수 있다. 즉, 숙주 세포에 결합하지 않고, GPC3 강제 발현 세포에 결합하는 항체를 산생하는 하이브리도마를 선택하는 것에 의해, GPC3 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마가 취득될 수 있다.
- [0274] 또는 고정화한 GPC3 발현 세포에 대한 항체의 결합 활성이 ELISA의 원리에 기초하여 평가될 수 있다. 예를 들어, ELISA 플레이트의 웰에 GPC3 발현 세포가 고정화된다. 하이브리도마의 배양 상청을 웰 내의 고정화 세포에

접촉시켜, 고정화 세포에 결합하는 항체가 검출된다. 모노클로날 항체가 마우스 유래인 경우, 세포에 결합한 항체는, 항마우스 이뮤노글로불린 항체에 의해 검출될 수 있다. 이들의 스크리닝에 의해 선택된, 항원에 대한 결합능을 갖는 원하는 항체를 산생하는 하이브리도마는, 한계 희석법 등에 의해 클로닝될 수 있다.

[0275] 이와 같이 해서 제작되는 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마는 통상의 배양액 중에서 계대 배양될 수 있다. 또한, 해당 하이브리도마는 액체 질소 중에서 장기에 걸쳐 보존될 수 있다.

[0276] 당해 하이브리도마를 통상의 방법에 따라 배양하고, 그 배양 상청으로부터 원하는 모노클로날 항체가 취득될 수 있다. 또는 하이브리도마를 이것과 적합성이 있는 포유동물에 투여하여 증식시켜, 그의 복수로부터 모노클로날 항체가 취득될 수 있다. 전자의 방법은 고순도의 항체를 얻는 데 적합한 것이다.

[0277] 당해 하이브리도마 등의 항체 산생 세포로부터 클로닝되는 항체 유전자에 의해 코딩되는 항체도 적합하게 이용될 수 있다. 클로닝한 항체 유전자를 적당한 벡터에 짜 넣어 숙주에 도입하는 것에 의해, 당해 유전자에 의해 코딩되는 항체가 발현된다. 항체 유전자의 단리와, 벡터로의 도입, 그리고 숙주 세포의 형질 전환을 위한 방법은 예를 들면, Vandamme 등에 의해 이미 확립되어 있다(Eur.J. Biochem. (1990) 192 (3), 767-775). 하기에 기술하는 바와 같이 재조합 항체의 제조 방법도 또한 공지이다.

[0278] 예를 들어, 항GPC3 항체를 산생하는 하이브리도마 세포로부터, 항GPC3 항체의 가변 영역(V 영역)을 코딩하는 cDNA가 취득된다. 그를 위해, 통상, 우선 하이브리도마로부터 전체 RNA가 추출된다. 세포로부터 mRNA를 추출하기 위한 방법으로서, 예를 들어 다음과 같은 방법을 이용할 수 있다.

[0279] -구아닌 초원심법(Biochemistry (1979) 18 (24), 5294-5299)

[0280] -AGPC법(Anal. Biochem. (1987) 162 (1), 156-159)

[0281] 추출된 mRNA는, mRNA Purification Kit(GE헬스케어바이오사이언스제) 등을 사용하여 정제될 수 있다. 또는, QuickPrep mRNA Purification Kit(GE헬스케어바이오사이언스제) 등과 같이, 세포로부터 직접 전체 mRNA를 추출하기 위한 키트도 시판되고 있다. 이와 같은 키트를 이용하여, 하이브리도마로부터 mRNA가 취득될 수 있다. 얻어진 mRNA로부터 역전사 효소를 이용하여 항체 V 영역을 코딩하는 cDNA가 합성될 수 있다. cDNA는, AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit(세이카가쿠공업사제) 등에 의해 합성될 수 있다. 또한, cDNA의 합성 및 증폭을 위해서, SMART RACE cDNA 증폭 키트(Clontech제) 및 PCR을 이용한 5'-RACE법(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85 (23), 8998-9002, Nucleic Acids Res. (1989) 17 (8), 2919-2932)이 적절히 이용될 수 있다. 또 이러한 cDNA의 합성의 과정에서 cDNA의 양 말단에 후술하는 적절한 제한 효소 사이트가 도입될 수 있다.

[0282] 얻어진 PCR 산물로부터 목적으로 하는 cDNA 단편이 정제되고, 이어서 벡터 DNA와 연결된다. 이와 같이 재조합 벡터가 제작되고, 대장균 등에 도입되어 콜로니가 선택된 후에, 해당 콜로니를 형성한 대장균으로부터 원하는 재조합 벡터가 조제될 수 있다. 그리고, 해당 재조합 벡터가 목적으로 하는 cDNA의 염기 서열을 갖고 있는지 여부에 대하여, 공지의 방법, 예를 들면, 다이데옥시뉴클레오타이드 체인 터미네이션법 등에 의해 확인된다.

[0283] 가변 영역을 코딩하는 유전자를 취득하기 위해서는, 가변 영역 유전자 증폭용의 프라이머를 사용한 5'-RACE법을 이용하는 것이 간편하다. 우선 하이브리도마 세포로부터 추출된 RNA를 주형으로 해서 cDNA가 합성되어, 5'-RACE cDNA 라이브러리가 얻어진다. 5'-RACE cDNA 라이브러리의 합성에는 SMART RACE cDNA 증폭 키트 등 시판 중인 키트가 적절히 이용된다.

[0284] 얻어진 5'-RACE cDNA 라이브러리를 주형으로 해서, PCR법에 의해 항체 유전자가 증폭된다. 공지의 항체 유전자 서열을 토대로 마우스 항체 유전자 증폭용의 프라이머가 디자인될 수 있다. 이를 프라이머는, 이뮤노글로불린의 서브클래스마다 상이한 염기 서열이다. 따라서, 서브클래스는 미리 Iso Strip 마우스 모노클로날 항체 아이소타이핑 키트(로슈·다이어그노스틱스) 등의 시판 키트를 이용하여 결정해 두는 것이 바람직하다.

[0285] 구체적으로는, 예를 들어 마우스 IgG를 코딩하는 유전자의 취득을 목적으로 할 때에는, 중쇄로서 γ1, γ2a, γ2b, γ3, 경쇄로서 κ쇄와 λ쇄를 코딩하는 유전자의 증폭이 가능한 프라이머가 이용될 수 있다. IgG의 가변 영역 유전자를 증폭하기 위해서는, 일반적으로 3'측의 프라이머에는 가변 영역에 가까운 정상 영역에 상당하는 부분에 어닐링하는 프라이머가 이용된다. 한편, 5'측의 프라이머에는, 5' RACE cDNA 라이브러리 제작 키트에 부속되는 프라이머가 이용된다.

[0286] 이렇게 해서 증폭된 PCR 산물을 이용하여, 중쇄와 경쇄의 조합으로 이루어지는 이뮤노글로불린이 재구성될 수 있다. 재구성된 이뮤노글로불린의 GPC3에 대한 결합 활성을 지표로 해서, 원하는 항체가 스크리닝될 수 있다.

예를 들어 GPC3에 대한 항체의 취득을 목적으로 할 때, 항체의 GPC3에 대한 결합은 특이적인 것이 더 바람직하다. GPC3에 결합하는 항체는, 예를 들어 다음과 같이 해서 스크리닝될 수 있다;

[0287] (1) 하이브리도마로부터 얻어진 cDNA에 의해 코딩되는 V 영역을 포함하는 항체를 GPC3 발현 세포에 접촉시키는 공정,

[0288] (2) GPC3 발현 세포와 항체의 결합을 검출하는 공정, 및

[0289] (3) GPC3 발현 세포에 결합하는 항체를 선택하는 공정.

[0290] 항체와 GPC3 발현 세포의 결합을 검출하는 방법은 공지이다. 구체적으로는, 앞서 기술한 FACS 등의 수법에 의해, 항체와 GPC3 발현 세포의 결합이 검출될 수 있다. 항체의 결합 활성을 평가하기 위해서 GPC3 발현 세포의 고정 표본이 적절히 이용될 수 있다.

[0291] 결합 활성을 지표로 하는 항체의 스크리닝 방법으로서, 파지 벡터를 이용한 패닝법도 적합하게 이용된다. 폴리클로날인 항체 발현 세포군으로부터 항체 유전자를 중쇄와 경쇄의 서브클래스의 라이브러리로서 취득한 경우에는, 파지 벡터를 이용한 스크리닝 방법이 유리하다. 중쇄와 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 유전자는, 적당한 링커 서열로 연결하는 것에 의해 싱글 체인 Fv(scFv)를 형성할 수 있다. scFv를 코딩하는 유전자를 파지 벡터에 삽입하는 것에 의해, scFv를 표면에 발현하는 파지가 취득될 수 있다. 이 파지와 원하는 항원의 접촉 후에, 항원에 결합한 파지를 회수하는 것에 의해, 목적하는 결합 활성을 갖는 scFv를 코딩하는 DNA가 회수될 수 있다. 이 조작을 필요에 따라서 반복하는 것에 의해, 원하는 결합 활성을 갖는 scFv가 농축될 수 있다.

[0292] 목적으로 하는 항GPC3 항체의 V 영역을 코딩하는 cDNA가 얻어진 후에, 당해 cDNA의 양 말단에 삽입한 제한 효소 사이트를 인식하는 제한 효소에 의해 해당 cDNA가 소화된다. 바람직한 제한 효소는, 항체 유전자를 구성하는 염기 서열에 출현하는 빈도가 낮은 염기 서열을 인식하여 소화한다. 또 1카페의 소화 단편을 벡터에 바른 방향으로 삽입하기 위해서는, 부착 말단을 부여하는 제한 효소의 삽입이 바람직하다. 상기와 같이 소화된 항GPC3 항체의 V 영역을 코딩하는 cDNA를 적당한 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해, 항체 발현 벡터가 취득될 수 있다. 이때, 항체 정상 영역(C 영역)을 코딩하는 유전자와, 상기 V 영역을 코딩하는 유전자가 인프레임으로 융합되면, 키메라 항체가 취득된다. 여기에서, 키메라 항체란, 정상 영역과 가변 영역의 유래가 상이한 것을 말한다. 따라서, 마우스-인간 등의 이종 키메라 항체에 더하여, 인간-인간 동종 키메라 항체도, 본 발명에 있어서의 키메라 항체에 포함된다. 미리 정상 영역을 갖는 발현 벡터에 상기 V 영역 유전자를 삽입하는 것에 의해, 키메라 항체 발현 벡터가 구축될 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 원하는 항체 정상 영역(C 영역)을 코딩하는 DNA를 유지한 발현 벡터의 5'측에 상기 V 영역 유전자를 소화하는 제한 효소의 제한 효소 인식 서열이 적절히 배치될 수 있다. 동일한 조합의 제한 효소로 소화된 양자가 인프레임으로 융합되는 것에 의해, 키메라 항체 발현 벡터가 구축된다.

[0293] 항GPC3 모노클로날 항체를 제조하기 위해서, 항체 유전자가 발현 제어 영역에 의한 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 짜 넣어진다. 항체를 발현하기 위한 발현 제어 영역이란, 예를 들면, 인핸서나 프로모터를 포함한다. 또한, 발현된 항체가 세포 외로 분비되도록, 적절한 시그널 서열이 아미노 말단에 부가될 수 있다. 이후에 기재되는 실시예에서는 시그널 서열로서, 아미노산 서열 MGWSCIILFLVATATGVHS(서열번호: 3)를 갖는 웨بت아이드가 사용되고 있지만, 이것 이외에도 적합한 시그널 서열이 부가된다. 발현된 폴리웨بت아이드는 상기 서열의 카복실 말단 부분에서 절단되고, 절단된 폴리웨بت아이드가 성숙 폴리웨بت아이드로서 세포 외로 분비될 수 있다. 이어서, 이 발현 벡터에 의해 적당한 숙주 세포가 형질 전환되는 것에 의해, 항GPC3 항체를 코딩하는 DNA를 발현하는 재조합 세포가 취득될 수 있다.

[0294] 항체 유전자의 발현을 위해서, 항체 중쇄(H쇄) 및 경쇄(L쇄)를 코딩하는 DNA는, 각각 다른 발현 벡터에 짜 넣어진다. H쇄와 L쇄가 짜 넣어진 벡터에 의해, 동일한 숙주 세포에 동시에 형질 전환(co-transfect)되는 것에 의해, H쇄와 L쇄를 구비한 항체 분자가 발현될 수 있다. 또는 H쇄 및 L쇄를 코딩하는 DNA가 단일의 발현 벡터에 짜 넣어지는 것에 의해 숙주 세포가 형질 전환될 수 있다(국제공개 WO94/11523을 참조).

[0295] 단리된 항체 유전자를 적당한 숙주에 도입하는 것에 의해 항체를 제작하기 위한 숙주 세포와 발현 벡터의 많은 조합이 공지이다. 이를 발현계는, 모두 본 발명의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 단리하는 데 응용될 수 있다. 진핵 세포가 숙주 세포로서 사용되는 경우, 동물 세포, 식물 세포, 또는 진균 세포가 적절히 사용될 수 있다. 구체적으로는, 동물 세포로서는, 다음과 같은 세포가 예시될 수 있다.

[0296] (1) 포유류 세포: CHO, COS, 골수종, BHK(baby hamster kidney), HeLa, Vero 등

- [0297] (2) 양서류 세포: 아프리카발톱개구리 난모 세포 등
- [0298] (3) 곤충 세포: sf9, sf21, Tn5 등
- [0299] 또는 식물 세포로서는, 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*) 등의 니코티아나(*Nicotiana*) 속 유래의 세포에 의한 항체 유전자의 발현계가 공지이다. 식물 세포의 형질 전환에는, 캘러스 배양한 세포가 적절히 이용될 수 있다.
- [0300] 또 진균 세포로서는, 다음과 같은 세포를 이용할 수 있다.
- [0301] -효모: 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*) 등의 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 속, 메탄올자화 효모(*Pichia pastoris*) 등의 *Pichia* 속
- [0302] -사상균: 아스페르길러스 니제르(*Aspergillus niger*) 등의 아스페르길러스(*Aspergillus*) 속
- [0303] 또한, 원핵 세포를 이용한 항체 유전자의 발현계도 공지이다. 예를 들어, 세균 세포를 이용하는 경우, 대장균(*E. coli*), 고초균 등의 세균 세포가 적절히 이용될 수 있다. 이들 세포 중에, 목적으로 하는 항체 유전자를 포함하는 발현 벡터가 형질 전환에 의해 도입된다. 형질 전환된 세포를 *in vitro*에서 배양하는 것에 의해, 당해 형질 전환 세포의 배양물로부터 원하는 항체가 취득될 수 있다.
- [0304] 재조합 항체의 산생에는, 상기 숙주 세포에 더하여, 트랜스제닉 동물도 이용될 수 있다. 즉 원하는 항체를 코딩하는 유전자가 도입된 동물로부터, 당해 항체를 얻을 수 있다. 예를 들면, 항체 유전자는, 유즙 중에 고유하게 산생되는 단백질을 코딩하는 유전자의 내부에 인프레임으로 삽입하는 것에 의해 융합 유전자로서 구축될 수 있다. 유즙 중에 분비되는 단백질로서, 예를 들어, 염소 β 카제인 등을 이용할 수 있다. 항체 유전자가 삽입된 융합 유전자를 포함하는 DNA 단편은 염소의 배(胚)로 주입되고, 당해 주입된 배가 암컷의 염소로 도입된다. 배를 수용한 염소로부터 태어나는 트랜스제닉 염소(또는 그의 자손)가 산생하는 유즙으로부터는, 원하는 항체가 유즙 단백질과의 융합 단백질로서 취득될 수 있다. 또한, 트랜스제닉 염소로부터 산생되는 원하는 항체를 포함하는 유즙량을 증가시키기 위해서, 호르몬이 트랜스제닉 염소에 대해서 투여될 수 있다(Bio/Technology (1994), 12 (7), 699-702).
- [0305] 본 명세서에 있어서 기재되는 항원 결합 분자가 인간에 투여되는 경우, 당해 항원 결합 분자에 있어서의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인으로서, 인간에 대한 이종 항원성을 저하시키는 것 등을 목적으로 해서 인위적으로 개변한 유전자 재조합형 항체 유래의 도메인이 적절히 채용될 수 있다. 유전자 재조합형 항체에는, 예를 들면, 인간화(Humanized) 항체 등이 포함된다. 이들 개변 항체는 공지의 방법을 이용하여 적절히 제조된다.
- [0306] 본 명세서에 있어서 기재되는 항원 결합 분자에 있어서의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 제작하기 위해서 이용되는 항체의 가변 영역은, 통상, 4개의 프레임워크 영역(FR) 사이에 끼워진 3개의 상보성 결정 영역(complementarity-determining region; CDR)으로 구성되어 있다. CDR은, 실질적으로 항체의 결합특이성을 결정하고 있는 영역이다. CDR의 아미노산 서열은 다양성이 풍부하다. 한편, FR을 구성하는 아미노산 서열은 상이한 결합특이성을 갖는 항체 사이에서도 높은 동일성을 나타내는 경우가 많다. 그 때문에, 일반적으로 CDR의 이식에 의해, 어떤 항체의 결합특이성을 다른 항체에 이식할 수 있다고 여겨지고 있다.
- [0307] 인간화 항체는 재구성(reshaped) 인간 항체라고도 칭해진다. 구체적으로는, 인간 이외의 동물, 예를 들어 마우스 항체의 CDR을 인간 항체에 이식한 인간화 항체 등이 공지이다. 인간화 항체를 얻기 위한 일반적인 유전자 재조합 수법도 알려져 있다. 구체적으로는, 마우스의 항체의 CDR을 인간의 FR에 이식하기 위한 방법으로서, 예를 들어 Overlap Extension PCR이 공지이다. Overlap Extension PCR에 있어서는, 인간 항체의 FR을 합성하기 위한 프라이머에, 이식해야 할 마우스 항체의 CDR을 코딩하는 염기 서열이 부가된다. 프라이머는 4개의 FR의 각각에 대하여 준비된다. 일반적으로, 마우스 CDR의 인간 FR에 대한 이식에 있어서는, 마우스의 FR과 동일성이 높은 인간 FR을 선택하는 것이 CDR의 기능의 유지에 있어서 유리하다고 여겨지고 있다. 즉, 일반적으로, 이식해야 할 마우스 CDR에 인접해 있는 FR의 아미노산 서열과 동일성이 높은 아미노산 서열로 이루어지는 인간 FR을 이용하는 것이 바람직하다.
- [0308] 또한, 연결되는 염기 서열은 서로 인프레임으로 접속되도록 디자인된다. 각각의 프라이머에 의해 인간 FR이 개별적으로 합성된다. 그 결과, 각 FR에 마우스 CDR을 코딩하는 DNA가 부가된 산물이 얻어진다. 각 산물의 마우스 CDR을 코딩하는 염기 서열은 서로 오버랩되도록 디자인되어 있다. 계속해서, 인간 항체 유전자를 주형으로 해서 합성된 산물의 오버랩된 CDR 부분을 서로 어닐링시켜 상보체 합성 반응이 행해진다. 이 반응에 의해, 인간 FR이 마우스 CDR의 서열을 개재해서 연결된다.

- [0309] 최종적으로 3개의 CDR과 4개의 FR이 연결된 V 영역 유전자는, 그의 5' 말단과 3' 말단에 어닐링하여 적당한 제한 효소 인식 서열이 부가된 프라이머에 의해 그의 전장(全長)이 증폭된다. 상기와 같이 얻어진 DNA와 인간 항체 C 영역을 코딩하는 DNA를 인프레임으로 융합하도록 발현 벡터 중에 삽입하는 것에 의해, 인간형 항체 발현용 벡터를 작성할 수 있다. 해당 조합 벡터를 숙주에 도입하여 재조합 세포를 수립한 후에, 해당 재조합 세포를 배양하고, 해당 인간화 항체를 코딩하는 DNA를 발현시키는 것에 의해, 해당 인간화 항체가 해당 배양 세포의 배양물 중에 산생된다(유럽 특허공개 EP 239400, 국제공개 WO1996/002576 참조).
- [0310] 상기와 같이 제작된 인간화 항체의 항원에 대한 결합 활성을 정성적 또는 정량적으로 측정하여, 평가하는 것에 의해, CDR을 개재해서 연결되었을 때에 해당 CDR이 양호한 항원 결합 부위를 형성하는 인간 항체의 FR을 적합하게 선택할 수 있다. 필요에 따라, 재구성 인간 항체의 CDR이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록 FR의 아미노산 잔기를 치환할 수도 있다. 예를 들어, 마우스 CDR의 인간 FR에 대한 이식에 이용한 PCR법을 응용하여, FR에 아미노산 서열의 변이를 도입할 수 있다. 구체적으로는, FR에 어닐링하는 프라이머에 부분적인 염기 서열의 변이를 도입할 수 있다. 이와 같은 프라이머에 의해 합성된 FR에는, 염기 서열의 변이가 도입된다. 아미노산을 치환한 변이형 항체의 항원에 대한 결합 활성을 상기의 방법으로 측정하여 평가하는 것에 의해 원하는 성질을 갖는 변이 FR 서열이 선택될 수 있다(Sato, K. et al., Cancer Res, 1993, 53, 851-856).
- [0311] 또한, 인간 항체 유전자의 모든 래퍼토리를 갖는 트랜스제닉 동물(국제공개 WO1993/012227, WO1992/003918, WO1994/002602, WO1994/025585, WO1996/034096, WO1996/033735 참조)을 면역 동물로 하고, DNA 면역에 의해 원하는 인간 항체가 취득될 수 있다.
- [0312] 또, 인간 항체 라이브러리를 이용하여, 팬닝에 의해 인간 항체를 취득하는 기술도 알려져 있다. 예를 들면, 인간 항체의 V 영역이 1본쇄 항체(scFv)로서 파지 디스플레이법에 의해 파지의 표면에 발현된다. 항원에 결합하는 scFv를 발현하는 파지가 선택될 수 있다. 선택된 파지의 유전자를 해석하는 것에 의해, 항원에 결합하는 인간 항체의 V 영역을 코딩하는 DNA 서열을 결정할 수 있다. 항원에 결합하는 scFv의 DNA 서열을 결정한 후, 당해 V 영역 서열을 원하는 인간 항체 C 영역의 서열과 인프레임으로 융합시킨 후에 적당한 발현 벡터에 삽입하는 것에 의해 발현 벡터가 제작될 수 있다. 당해 발현 벡터를 상기에 예로 든 바와 같은 적합한 발현 세포 중에 도입하고, 해당 인간 항체를 코딩하는 유전자를 발현시키는 것에 의해 당해 인간 항체가 취득된다. 이를 방법은 이미 공지이다(국제공개 WO1992/001047, WO1992/020791, WO1993/006213, WO1993/011236, WO1993/019172, WO1995/001438, WO1995/015388 참조).
- [0313] 글리피칸 3(GPC3) 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인
- [0314] 본 명세서에 있어서, 「글리피칸 3(GPC3) 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인」이란, 상기 GPC3 단백질 또는 그의 부분 웨타이드의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 또한 상보적인 영역을 포함하여 이루어지는 항체의 부분을 말한다. 항체 가변 영역을 포함하는 도메인은 1 또는 복수의 항체의 가변 도메인으로부터 제공될 수 있다. 바람직하게는, 항체 가변 영역을 포함하는 도메인은 항체 경쇄 가변 영역(VL)과 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 이러한 항체 가변 영역을 포함하는 도메인의 예로서는, 「scFv(single chain Fv)」, 「단쇄 항체(single chain antibody)」, 「Fv」, 「scFv2(single chain Fv 2)」, 「Fab」 또는 「F(ab')2」 등을 적합하게 들 수 있다.
- [0315] T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인
- [0316] 본 명세서에 있어서, 「T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인」이란, T 세포 수용체 복합체의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 또한 상보적인 영역을 포함하여 이루어지는 T 세포 수용체 복합체 항체의 부분을 말한다. T 세포 수용체 복합체는, T 세포 수용체 자신이어야 되고, T 세포 수용체와 함께 T 세포 수용체 복합체를 구성하는 어댑터 분자여야 된다. 어댑터로서 적합한 것은 CD3이다.
- [0317] T 세포 수용체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인
- [0318] 본 명세서에 있어서, 「T 세포 수용체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인」이란, T 세포 수용체의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 또한 상보적인 영역을 포함하여 이루어지는 T 세포 수용체 항체의 부분을 말한다.
- [0319] 본 발명의 도메인이 결합하는 T 세포 수용체의 부분으로서는, 가변 영역이어야 되고, 정상 영역이어야 되지만, 바람직하게는 정상 영역에 존재하는 에피토프이다. 정상 영역의 서열로서, 예를 들면 RefSeq 등록번호 CAA26636.1의 T 세포 수용체 α 쇄(서열번호: 4), RefSeq 등록번호 C25777의 T 세포 수용체 β 쇄(서열번호: 5),

RefSeq 등록번호 A26659의 T 세포 수용체 γ 1쇄(서열번호: 6), RefSeq 등록번호 AAB63312.1의 T 세포 수용체 γ 2쇄(서열번호: 7), RefSeq 등록번호 AAA61033.1의 T 세포 수용체 δ 쇄(서열번호: 8)의 서열을 들 수 있다.

[0320] CD3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인

본 명세서에 있어서, 「CD3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인」이란, CD3의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 또한 상보적인 영역을 포함하여 이루어지는 CD3 항체의 부분을 말한다. 바람직하게는, 당해 도메인은 항CD3 항체의 경쇄 가변 영역(VL)과 항CD3 항체의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 이러한 도메인의 예로서는, 「scFv(single chain Fv)」, 「단쇄 항체(single chain antibody)」, 「Fv」, 「scFv2(single chain Fv 2)」, 「Fab」 또는 「F(ab')2」 등을 적합하게 들 수 있다.

본 발명에 따른 CD3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인은, 인간 CD3을 구성하는 γ 쇄, δ 쇄 또는 ϵ 쇄 서열에 존재하는 에피토프이면 어느 에피토프에 결합하는 것이어도 된다. 본 발명에 있어서, 바람직하게는 인간 CD3 복합체의 ϵ 쇄의 세포 외 영역에 존재하는 에피토프에 결합하는 항CD3 항체의 경쇄 가변 영역(VL)과 항CD3 항체의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 도메인이 적합하게 이용된다. 이러한 도메인으로서는, 실시예에 기재된 항CD3 항체의 경쇄 가변 영역(VL)과 항CD3 항체의 중쇄 가변 영역(VH) 외에, OKT3 항체(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4914-4917)나 여러 가지의 공지의 CD3 항체의 경쇄 가변 영역(VL)과 CD3 항체의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 CD3 결합 도메인이 적합하게 이용된다. 또한, 인간 CD3을 구성하는 γ 쇄, δ 쇄 또는 ϵ 쇄를 상기의 방법에 의해 원하는 동물에 면역하는 것에 의해 취득된 원하는 성질을 갖는 항CD3 항체를 기원으로 하는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인이 적절히 사용될 수 있다. CD3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인의 기원이 되는 항CD3 항체는 상기한 대로 적절히 인간화된 항체나 인간 항체가 적절히 이용된다. CD3을 구성하는 γ 쇄, δ 쇄 또는 ϵ 쇄의 구조는, 그의 폴리뉴클레오타이드 서열이, 서열번호: 9(NM_000073.2), 10(NM_000732.4) 및 11(NM_000733.3)에, 그의 폴리펩타이드 서열이, 서열번호: 12(NP_000064.1), 13(NP_000723.1) 및 14(NP_000724.1)에 기재되어 있다(괄호 내는 RefSeq 등록번호를 나타낸다).

본 발명의 항원 결합 분자에 있어서의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인은, 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 여기에서 동일한 에피토프는, 서열번호: 2 또는 서열번호: 14에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 단백질 중에 존재할 수 있다. 또는 본 발명의 항원 결합 분자에 있어서의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인은, 서로 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 여기에서 상이한 에피토프는, 서열번호: 2 또는 서열번호: 14에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 단백질 중에 존재할 수 있다.

[0324] 특이적

특이적이란, 특이적으로 결합하는 분자의 한쪽 분자가 그 하나 또는 복수의 결합하는 상대쪽 분자 이외의 분자에 대해서는 전혀 유의한 결합을 나타내지 않는 상태를 말한다. 또한, 항체 가변 영역을 포함하는 도메인이, 어떤 항원 중에 포함되는 복수의 에피토프 중 특정 에피토프에 대해서 특이적인 경우에도 이용된다. 또한, 항체 가변 영역을 포함하는 도메인이 결합하는 에피토프가 복수의 상이한 항원에 포함되는 경우에는, 당해 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 항원 결합 분자는 당해 에피토프를 포함하는 다양한 항원과 결합할 수 있다.

[0326] 에피토프

항원 중에 존재하는 항원 결정기를 의미하는 에피토프는, 본 명세서에 있어서 개시되는 항원 결합 분자 중의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인이 결합하는 항원 상의 부위를 의미한다. 따라서, 예를 들면 에피토프는, 그의 구조에 의해 정의될 수 있다. 또한, 당해 에피토프를 인식하는 항원 결합 분자 중의 항원에 대한 결합 활성에 의해서도 당해 에피토프가 정의될 수 있다. 항원이 웨타이드 또는 폴리웨타이드인 경우에는, 에피토프를 구성하는 아미노산 잔기에 의해 에피토프를 특정하는 것도 가능하다. 또한, 에피토프가 당쇄인 경우에는, 특정한 당쇄 구조에 의해 에피토프를 특정하는 것도 가능하다.

직선상 에피토프는, 아미노산 일차 서열이 인식된 에피토프를 포함하는 에피토프이다. 직선상 에피토프는, 전형적으로는 적어도 3개, 가장 보통으로는 적어도 5개, 예를 들면 약 8~약 10개, 6~20개의 아미노산이 고유의 서열에서 포함된다.

입체 구조 에피토프는, 직선상 에피토프와는 대조적으로, 에피토프를 포함하는 아미노산의 일차 서열이, 인식된 에피토프의 단일 규정 성분은 아닌 에피토프(예를 들면, 아미노산의 일차 서열이 반드시 에피토프를 규정하는 항체에 의해 인식되는 것은 아닌 에피토프)이다. 입체 구조 에피토프는, 직선상 에피토프에 대해서 중대된 수

의 아미노산을 포함할지도 모른다. 입체 구조 에피토프의 인식에 관해서, 항체는, 웨타이드 또는 단백질의 삼차원 구조를 인식한다. 예를 들면, 단백질 분자가 접어 겹쳐져 삼차원 구조를 형성하는 경우에는, 입체 구조 에피토프를 형성하는 어떤 아미노산 및/또는 폴리펩타이드 주체는 병렬이 되어, 항체가 에피토프를 인식하는 것을 가능하게 한다. 에피토프의 입체 구조를 결정하는 방법에는, 예를 들면 X선 결정학, 이차원 핵 자기 공명 분광학 및 부위 특이적인 스핀 표지 및 전자 상자성 공명 분광학이 포함되지만, 이들에는 한정되지 않는다. 예를 들면, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology (1996), 제66권, Morris(편)를 참조.

[0330] 하기 GPC3에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 피험 항원 결합 분자에 의한 에피토프에 대한 결합의 확인 방법이 예시되는데, T 세포 수용체 복합체에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 피험 항원 결합 분자에 의한 에피토프에 대한 결합의 확인 방법도 하기의 예시에 준하여 적절히 실시될 수 있다.

[0331] 예를 들면, GPC3에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자가, GPC3 분자 중에 존재하는 선상 에피토프를 인식하는 것은, 예를 들어 다음과 같이 해서 확인할 수 있다. 상기의 목적을 위해서 GPC3의 세포 외 도메인을 구성하는 아미노산 서열로 이루어지는 선상의 웨타이드가 합성된다. 당해 웨타이드는 화학적으로 합성될 수 있다. 또는, GPC3의 cDNA 중의, 세포 외 도메인에 상당하는 아미노산 서열을 코딩하는 영역을 이용하여, 유전자 공학적 수법에 의해 얻어진다. 다음으로, 세포 외 도메인을 구성하는 아미노산 서열로 이루어지는 선상 웨타이드와, GPC3에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 피험 항원 결합 분자의 결합 활성이 평가된다. 예를 들어, 고정화된 선상 웨타이드를 항원으로 하는 ELISA에 의해, 당해 웨타이드에 대한 당해 항원 결합 분자의 결합 활성이 평가될 수 있다. 또는, GPC3 발현 세포에 대한 당해 항원 결합 분자의 결합에 있어서의, 선상 웨타이드에 의한 저해의 레벨에 기초하여, 선상 웨타이드에 대한 결합 활성이 밝혀질 수 있다. 이들 시험에 의해, 선상 웨타이드에 대한 당해 항원 결합 분자의 결합 활성이 밝혀질 수 있다.

[0332] 또한, GPC3에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 피험 항원 결합 분자가 입체 구조 에피토프를 인식하는 것은, 다음과 같이 해서 확인될 수 있다. 상기의 목적을 위해서, GPC3을 발현하는 세포가 조제된다. GPC3에 대해서 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 갖는 피험 항원 결합 분자가 GPC3 발현 세포에 접촉했을 때에 당해 세포에 강하게 결합하는 한편, 당해 항원 결합 분자가 고정화된 GPC3의 세포 외 도메인을 구성하는 아미노산 서열로 이루어지는 선상 웨타이드에 대해서 실질적으로 결합하지 않을 때 등을 들 수 있다. 여기에서, 실질적으로 결합하지 않는다면, 인간 GPC3 발현 세포에 대한 결합 활성의 80% 이하, 통상 50% 이하, 바람직하게는 30% 이하, 특히 바람직하게는 15% 이하의 결합 활성을 말한다.

[0333] GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자의 GPC3 발현 세포에 대한 결합 활성을 측정하는 방법으로서는, 예를 들면, Antibodies A Laboratory Manual에 기재된 방법(Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) 359-420)을 들 수 있다. 즉, GPC3 발현 세포를 항원으로 하는 ELISA나 FACS(fluorescence activated cell sorting)의 원리에 의해 평가될 수 있다.

[0334] ELISA 포맷에 있어서, GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자의 GPC3 발현 세포에 대한 결합 활성은, 효소 반응에 의해 생성되는 시그널 레벨을 비교하는 것에 의해 정량적으로 평가된다. 즉, GPC3 발현 세포를 고정화한 ELISA 플레이트에 피험 항원 결합 분자를 더하고, 세포에 결합한 피험 항원 결합 분자가, 피험 항원 결합 분자를 인식하는 효소 표지 항체를 이용하여 검출된다. 또는 FACS에 있어서는, 피험 항원 결합 분자의 회색 계열을 작성하고, GPC3 발현 세포에 대한 항체 결합 역가(titer)를 결정하는 것에 의해, GPC3 발현 세포에 대한 피험 항원 결합 분자의 결합 활성이 비교될 수 있다.

[0335] 완충액 등에 혼탁된 세포 표면 상에 발현하고 있는 항원에 대한 피험 항원 결합 분자의 결합은, 플로 사이토미터에 의해 검출할 수 있다. 플로 사이토미터로서는, 예를 들면, 다음과 같은 장치가 알려져 있다.

[0336] FACSCantoTM II

[0337] FACSArriaTM

[0338] FACSArrayTM

[0339] FACSVantageTM SE

[0340] FACSCalibur™(모두 BD Biosciences사의 상품명)

[0341] EPICS ALTRA HyPerSort

[0342] Cytomics FC 500

[0343] EPICS XL-MCL ADC EPICS XL ADC

[0344] Cell Lab Quanta/Cell Lab Quanta SC(모두 Beckman Coulter사의 상품명)

[0345] 예를 들면, GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자의 항원에 대한 결합 활성의 적합한 측정 방법의 일례로서, 다음의 방법을 들 수 있다. 우선, GPC3을 발현하는 세포와 반응시킨 피험 항원 결합 분자를 인식하는 FITC 표지한 이차 항체로 염색한다. 피험 항원 결합 분자를 적절히 적합한 완충액에 의해 희석하는 것에 의해, 당해 회합체가 원하는 농도로 조제되어 이용된다. 예를 들면, 10 µg/ml로부터 10ng/ml까지 사이의 어느 농도로 사용될 수 있다. 다음으로, FACSCalibur(BD사)에 의해 형광 강도와 세포수가 측정된다. 당해 세포에 대한 항체의 결합량은, CELL QUEST Software(BD사)를 이용하여 해석하는 것에 의해 얻어진 형광 강도, 즉 Geometric Mean의 값에 반영된다. 즉, 당해 Geometric Mean의 값을 얻는 것에 의해, 피험 항원 결합 분자의 결합량에 의해 나타내지는 피험 항원 결합 분자의 결합 활성이 측정될 수 있다.

[0346] GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자가, 어떤 항원 결합 분자와 에피토프를 공유하는 것은, 양자의 동일한 에피토프에 대한 경합에 의해 확인될 수 있다. 항원 결합 분자간의 경합은, 교차 블로킹 어세이 등에 의해 검출된다. 예를 들면 경합 ELISA 어세이는, 바람직한 교차 블로킹 어세이이다.

[0347] 구체적으로는, 교차 블로킹 어세이에 있어서는, 마이크로타이터 플레이트의 웰 상에 코팅한 GPC3 단백질이, 후보가 되는 경합 항원 결합 분자의 존재하, 또는 비존재하에서 예비 인큐베이팅된 후에, 피험 항원 결합 분자가 첨가된다. 웰 중의 GPC3 단백질에 결합한 피험 항원 결합 분자의 양은, 동일한 에피토프에 대한 결합에 대해서 경합하는 후보가 되는 경합 항원 결합 분자의 결합능에 간접적으로 상관하고 있다. 즉 동일 에피토프에 대한 경합 항원 결합 분자의 친화성이 커지면 커질수록, 피험 항원 결합 분자의 GPC3 단백질을 코팅한 웰에 대한 결합 활성은 저하된다.

[0348] GPC3 단백질을 개재하여 웰에 결합한 피험 항원 결합 분자의 양은, 미리 항원 결합 분자를 표지해 두는 것에 의해, 용이하게 측정될 수 있다. 예를 들어, 비오틴 표지된 항원 결합 분자는, 아비딘 폐록시다아제 콘쥬게이트와 적절한 기질을 사용하는 것에 의해 측정된다. 폐록시다아제 등의 효소 표지를 이용한 교차 블로킹 어세이는, 특히 경합 ELISA 어세이라고 말해진다. 항원 결합 분자는, 검출 또는 측정이 가능한 다른 표지 물질로 표지될 수 있다. 구체적으로는, 방사 표지 또는 형광 표지 등이 공지이다.

[0349] 후보의 경합 항원 결합 분자의 비존재하에서 실시되는 컨트롤 시험에서 얻어지는 결합 활성과 비교하여, 경합 항원 결합 분자가, GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자의 결합을 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 20~50%, 더 바람직하게는 적어도 50% 블로킹할 수 있다면, 당해 피험 항원 결합 분자는 경합 항원 결합 분자와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 동일한 에피토프에 대한 결합에 대해서 경합하는 항원 결합 분자이다.

[0350] GPC3에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 피험 항원 결합 분자가 결합하는 에피토프의 구조가 동정되어 있는 경우에는, 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자가 에피토프를 공유하는 것은, 당해 에피토프를 구성하는 웹타이드에 아미노산 변이를 도입한 웹타이드에 대한 양자의 항원 결합 분자의 결합 활성을 비교하는 것에 의해 평가될 수 있다.

[0351] 이러한 결합 활성을 측정하는 방법으로서는, 예를 들면, 상기의 ELISA 포맷에 있어서 변이를 도입한 선상의 웹타이드에 대한 피험 항원 결합 분자 및 대조 항원 결합 분자의 결합 활성을 비교하는 것에 의해 측정될 수 있다. ELISA 이외의 방법으로서는, 컬럼에 결합한 당해 변이 웹타이드에 대한 결합 활성을, 당해 컬럼에 피검 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자를 유하(流下)시킨 후에 용출액 중에 용출되는 항원 결합 분자를 정량하는 것에 의해서도 측정될 수 있다. 변이 웹타이드를 예를 들면 GST와의 융합 웹타이드로서 컬럼에 흡착시키는 방법은 공지이다.

[0352] 또한, 동정된 에피토프가 입체 에피토프인 경우에는, 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자가 에피토프를 공유하는 것은, 다음의 방법으로 평가될 수 있다. 우선, GPC3을 발현하는 세포와 에피토프에 변이가 도입된 GPC3을 발현하는 세포가 조제된다. 이들 세포가 PBS 등의 적절한 완충액에 혼탁된 세포 혼탁액에 대해서 피험

항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자가 첨가된다. 이어서, 적절히 완충액으로 세포 혼탁액에 대해서, 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자를 인식할 수 있는 FITC 표지된 항체가 첨가된다. 표지 항체에 의해 염색된 세포의 형광 강도와 세포수가 FACSCalibur(BD사)에 의해 측정된다. 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자의 농도는 적합한 완충액에 의해 적절히 희석하는 것에 의해 원하는 농도로 조제하여 이용된다. 예를 들면, 10 µg/ml로부터 10ng/ml까지 사이의 어느 농도로 사용된다. 당해 세포에 대한 표지 항체의 결합량은, CELL QUEST Software(BD사)를 이용하여 해석하는 것에 의해 얻어진 형광 강도, 즉 Geometric Mean의 값에 반영된다. 즉, 당해 Geometric Mean의 값을 얻는 것에 의해, 표지 항체의 결합량에 의해 나타내지는 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자의 결합 활성을 측정할 수 있다.

[0353] 본 방법에 있어서, 예를 들면 「변이 GPC3 발현 세포에 실질적으로 결합하지 않는」 것은, 이하의 방법에 의해 판단할 수 있다. 우선, 변이 GPC3을 발현하는 세포에 대해서 결합한 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자를 표지 항체로 염색한다. 이어서 세포의 형광 강도를 검출한다. 형광 검출에 플로 사이토메트리로서 FACSCalibur를 이용한 경우, 얻어진 형광 강도는 CELL QUEST Software를 이용하여 해석될 수 있다. 항원 결합 분자 존재하 및 비존재하에서의 Geometric Mean의 값으로부터, 이 비교값(Δ Geo-Mean)을 하기의 계산식에 기초하여 산출하는 것에 의해, 항원 결합 분자의 결합에 의한 형광 강도의 증가 비율을 구할 수 있다.

[0354] Δ Geo-Mean=Geo-Mean(항원 결합 분자 존재하)/Geo-Mean(항원 결합 분자 비존재하)

[0355] 해석에 의해 얻어지는 피험 항원 결합 분자의 변이 GPC3 발현 세포에 대한 결합량이 반영된 Geometric Mean 비교값(변이 GPC3 분자 Δ Geo-Mean값)을, 피험 항원 결합 분자의 GPC3 발현 세포에 대한 결합량이 반영된 Δ Geo-Mean 비교값과 비교한다. 이 경우에 있어서, 변이 GPC3 발현 세포 및 GPC3 발현 세포에 대한 Δ Geo-Mean 비교값을 구할 때에 사용하는 피험 항원 결합 분자의 농도는 서로 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 농도로 조정되는 것이 특히 바람직하다. 미리 GPC3 중의 에피토프를 인식하고 있는 것이 확인된 항원 결합 분자가 대조 항원 결합 분자로서 이용된다.

[0356] 피험 항원 결합 분자의 변이 GPC3 발현 세포에 대한 Δ Geo-Mean 비교값이, 피험 항원 결합 분자의 GPC3 발현 세포에 대한 Δ Geo-Mean 비교값의 적어도 80%, 바람직하게는 50%, 더 바람직하게는 30%, 특히 바람직하게는 15%보다 작으면, 「변이 GPC3 발현 세포에 실질적으로 결합하지 않는」 것으로 한다. Geo-Mean값(Geometric Mean)을 구하는 계산식은 CELL QUEST Software User's Guide(BD biosciences사)에 기재되어 있다. 비교값을 비교하는 것에 의해 그것이 실질적으로 동일한 것으로 볼 수 있는 정도이면, 피험 항원 결합 분자와 대조 항원 결합 분자의 에피토프는 동일하다고 평가될 수 있다.

Fv(variable fragment)

[0358] 본 명세서에 있어서, 「Fv(variable fragment)」라는 용어는, 항체의 경쇄 가변 영역(VL(light chain variable region))과 항체의 중쇄 가변 영역(VH(heavy chain variable region))의 쌍으로 이루어지는 항체 유래의 항원 결합 도메인의 최소 단위를 의미한다. 1988년에 Skerra와 Pluckthun은, 박테리아의 시그널 서열의 하류에 항체의 유전자를 삽입하여 대장균 중에서 당해 유전자의 발현을 유도하는 것에 의해, 균일하고 또한 활성을 유지한 상태에서 대장균의 페리플라즈 분획으로부터 조제된다는 것을 발견했다(Science (1988) 240 (4855), 1038-1041). 페리플라즈 분획으로부터 조제된 Fv는, 항원에 대한 결합을 갖는 태양으로 VH와 VL이 회합하고 있었다.

[0359] 본 명세서에 있어서, Fv로서는, 예를 들면 이하의 항원 결합 분자;

[0360] 2가의 scFv 중 1가의 scFv가 CD3 결합 도메인을 구성하는 중쇄 Fv 단편을 개재하여 Fc 영역을 구성하는 하나의 폴리펩타이드에, 다른 쪽의 1가의 scFv가 CD3 결합 도메인을 구성하는 경쇄 Fv 단편을 개재하여 Fc 영역을 구성하는 다른 쪽의 하나의 폴리펩타이드에 연결된 2가의 항원 결합 도메인이 2가의 scFv인 (1) 2가의 항원 결합 도메인, (2) IgG1, IgG2a, IgG3 또는 IgG4의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성을 갖지 않는 Fc 영역을 포함하는 도메인, 및 (3) 적어도 1가의 CD3 결합 도메인

[0361] 을 포함하는 항원 결합 분자 등에 있어서 경쇄 Fv 단편 및 중쇄 Fv 단편이, 항원인 CD3에 대한 결합을 갖는 태양으로 회합하여 CD3 결합 도메인을 구성하는 1조의 Fv도 적합하게 포함된다.

scFv, 단쇄 항체, 또는 sc(Fv)2

[0363] 본 명세서에 있어서, 「scFv」, 「단쇄 항체」, 또는 「sc(Fv)2」라는 용어는, 단일 폴리펩타이드체 내에, 중쇄 및 경쇄의 양쪽에서 유래하는 가변 영역을 포함하지만, 정상 영역이 빠져 있는 항체 단편을 의미한다. 일반적으로, 단쇄 항체는, 항원 결합을 가능하게 한다고 생각되는 원하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 하는, VH 도

메인과 VL 도메인 사이의 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. 단체 항체는, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 113권, Rosenburg, 및 Moore편, Springer-Verlag, New York, 269~315(1994)에 있어서 Pluckthun에 의해 상세하게 고찰되어 있다. 마찬가지로, 국제 특허출원공개 WO1988/001649 및 미국 특허 제4,946,778호 및 동 제5,260,203호를 참조. 특정 태양에 있어서, 단체 항체는 또한, 이중특이성이거나 또한/또는 인간화될 수 있다.

[0364] scFv는 Fv를 구성하는 VH와 VL이 펩타이드 링커에 의해 연결된 항원 결합 도메인이다(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85 (16), 5879-5883). 당해 펩타이드 링커에 의해 VH와 VL이 근접한 상태로 유지될 수 있다.

[0365] sc(Fv)2는 2개의 VL과 2개의 VH의 4개의 가변 영역이 펩타이드 링커 등의 링커에 의해 연결되어 1본체를 구성하는 단체 항체이다(J Immunol. Methods (1999) 231 (1-2), 177-189). 이 2개의 VH와 VL은 상이한 모노클로날 항체로부터 유래하는 것도 있을 수 있다. 예를 들면, Journal of Immunology (1994) 152 (11), 5368-5374에 개시되어 있는 바와 같은 동일 항원 중에 존재하는 2종류의 에피토프를 인식하는 이중특이성(bispecific sc(Fv)2)도 적합하게 들 수 있다. sc(Fv)2는 당업자에게 공지인 방법에 의해 제작될 수 있다. 예를 들면, scFv를 펩타이드 링커 등의 링커로 연결하는 것에 의해 제작될 수 있다.

[0366] 본 명세서에 있어서의 sc(Fv)2를 구성하는 항원 결합 도메인의 구성으로서는, 2개의 VH 및 2개의 VL이, 1본체 폴리펩타이드의 N 말단측을 기점으로 해서 VH, VL, VH, VL([VH]링커[VH]링커[VL]링커[VH]링커[VL])의 순으로 나열되어 있는 것을 특징으로 하는 항체를 들 수 있지만, 2개의 VH와 2개의 VL의 순서는 특별히 상기의 구성에 한정되지 않고, 어떠한 순서로 나열되어 있어도 된다. 예를 들면 이하와 같은 순서의 구성도 들 수 있다.

[0367] [VL]링커[VH]링커[VH]링커[VL]

[0368] [VH]링커[VL]링커[VL]링커[VH]

[0369] [VH]링커[VH]링커[VL]링커[VL]

[0370] [VL]링커[VL]링커[VH]링커[VH]

[0371] [VL]링커[VH]링커[VL]링커[VH]

[0372] sc(Fv)2의 문자 형태에 대해서는 WO2006/132352에서도 상세하게 기재되어 있어, 당업자라면 이들 기재에 기초하여, 본 명세서에서 개시되는 항원 결합 문자의 제작을 위해서 적절히 원하는 sc(Fv)2를 제작하는 것이 가능하다.

[0373] 또한 본 발명의 항원 결합 문자는, PEG 등의 캐리어 고분자나 항암제 등의 유기 화합물을 콘쥬게이트해도 된다. 또한 당체 부가 서열을 삽입하고, 당체가 원하는 효과를 얻는 것을 목적으로 해서 적합하게 부가될 수 있다.

[0374] 항체의 가변 영역을 결합하는 링커로서는, 유전자 공학에 의해 도입할 수 있는 임의의 펩타이드 링커, 또는 합성 화합물 링커(예를 들면, Protein Engineering, 9 (3), 299-305, 1996 참조)에 개시되는 링커 등을 이용할 수 있지만, 본 발명에 있어서는 펩타이드 링커가 바람직하다. 펩타이드 링커의 길이는 특별히 한정되지 않고, 목적에 따라 당업자가 적절히 선택하는 것이 가능하지만, 바람직한 길이는 5 아미노산 이상(상한은 특별히 한정되지 않지만, 통상 30 아미노산 이하, 바람직하게는 20 아미노산 이하)이고, 특히 바람직하게는 15 아미노산이다. sc(Fv)2에 3개의 펩타이드 링커가 포함되는 경우에는, 모두 동일한 길이의 펩타이드 링커를 이용해도 되고, 상이한 길이의 펩타이드 링커를 이용해도 된다.

[0375] 예를 들면, 펩타이드 링커의 경우:

[0376] Ser

[0377] Gly · Ser

[0378] Gly · Gly · Ser

[0379] Ser · Gly · Gly

[0380] Gly · Gly · Gly · Ser(서열번호: 15)

[0381] Ser · Gly · Gly · Gly(서열번호: 16)

[0382] Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(서열번호: 17)

- [0383] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(서열번호: 18)
- [0384] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(서열번호: 19)
- [0385] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(서열번호: 20)
- [0386] Gly · Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(서열번호: 21)
- [0387] Ser · Gly · Gly · Gly · Gly · Gly(서열번호: 22)
- [0388] (Gly · Gly · Gly · Gly · Ser(서열번호: 17)) n
- [0389] (Ser · Gly · Gly · Gly · Gly(서열번호: 18)) n
- [0390] [n은 1 이상의 정수이다] 등을 들 수 있다. 단, 펩타이드 링커의 길이나 서열은 목적에 따라 당업자가 적절히 선택할 수 있다.
- [0391] 합성 화학물 링커(화학 가교제)는, 펩타이드의 가교에 통상 이용되고 있는 가교제, 예를 들면 N-하이드록시석신 이미드(NHS), 다이석신이미딜수베레이트(DSS), 비스(설포석신이미딜)수베레이트(BS3), 다이싸이오비스(석신이미딜프로피오네이트)(DSP), 다이싸이오비스(설포석신이미딜프로피오네이트)(DTSSP), 에틸렌글리콜비스(석신이미딜석시네이트)(EGS), 에틸렌글리콜비스(설포석신이미딜석시네이트)(설포-EGS), 다이석신이미딜타타르산염(DST), 다이설포석신이미딜타타르산염(설포-DST), 비스[2-(석신이미드옥시카보닐옥시)에틸]설폰(BSOCOES), 비스[2-(설포석신이미드옥시카보닐옥시)에틸]설폰(설포-BSOCOES) 등이고, 이들 가교제는 시판되고 있다.
- [0392] 4개의 항체 가변 영역을 결합하는 경우에는, 통상, 3개의 링커가 필요해지는데, 모두 같은 링커를 이용해도 되고, 상이한 링커를 이용해도 된다.
- [0393] Fab, F(ab')2, 또는 Fab'
- [0394] 「Fab」는, 1본의 경쇄, 및 1본의 중쇄의 CH1 영역 및 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는, 다른 중쇄 분자와의 다이설파이드 결합을 형성할 수 없다.
- [0395] 「F(ab')2」 및 「Fab」란, 이뮤노글로불린(모노클로날 항체)을 단백질 분해 효소인 펩신 또는 파파인 등으로 처리하는 것에 의해 제조되고, 힌지 영역 중의 2본의 H쇄간에 존재하는 다이설파이드 결합의 전후에 소화되어 생성되는 항체 프래그먼트를 의미한다. 예를 들면, IgG를 파파인으로 처리하는 것에 의해, 힌지 영역 중의 2본의 H쇄간에 존재하는 다이설파이드 결합의 상류에서 절단되어 VL(L쇄 가변 영역)과 CL(L쇄 정상 영역)로 이루어지는 L쇄, 및 VH(H쇄 가변 영역)와 CH γ 1(H쇄 정상 영역 중의 γ 1 영역)로 이루어지는 H쇄 프래그먼트가 C 말단 영역에서 다이설파이드 결합에 의해 결합한 상동인 2개의 항체 프래그먼트가 제조될 수 있다. 이들 2개의 상동인 항체 프래그먼트는 각각 Fab'라고 말해진다.
- [0396] 「F(ab')2」는, 2본의 경쇄, 및, 쇄간의 다이설파이드 결합이 2개의 중쇄간에 형성되도록 CH1 도메인 및 CH2 도메인의 일부분의 정상 영역을 포함하는 2본의 중쇄를 포함한다. 본 명세서에 있어서 개시되는 항원 결합 분자를 구성하는 F(ab')2는, 원하는 항원 결합 도메인을 갖는 전장 모노클로날 항체 등을 펩신 등의 단백질 분해 효소로 부분 소화한 후에, Fc 단편을 프로테인 A 컬럼, 또는 프로테인 G 컬럼에 흡착시켜 제거하는 것에 의해, 적합하게 취득될 수 있다. 이러한 단백질 분해 효소로서는 pH 등의 효소의 반응 조건을 적절히 설정하는 것에 의해 제한적으로 F(ab')2가 생기도록 전장 항체를 소화할 수 있는 것이면 특단의 한정은 되지 않고, 예를 들면, 펩신이나 피신 등을 예시할 수 있다.
- [0397] Fc 영역
- [0398] 본 명세서에 있어서 개시되는 항원 결합 분자를 구성하는 Fc 영역은 모노클로날 항체 등의 항체를 펩신 등의 단백질 분해 효소로 부분 소화한 후에, 단편을 프로테인 A 컬럼, 또는 프로테인 G 컬럼에 흡착시킨 후에, 적절한 용출 버퍼 등에 의해 용출시키는 것에 의해 적합하게 취득될 수 있다. 이러한 단백질 분해 효소로서는 pH 등의 효소의 반응 조건을 적절히 설정하는 것에 의해 모노클로날 항체 등의 항체를 소화할 수 있는 것이면 특단의 한정은 되지 않고, 예를 들면, 펩신이나 피신 등을 예시할 수 있다.
- [0399] 본 명세서에 기재되는 항원 결합 분자에는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역이 포함된다.
- [0400] 항체의 아이소타입은 정상 영역의 구조에 의해 결정된다. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4의 각 아이소타입의 정상 영

역은, 각각 C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4라고 불리고 있다. 인간 C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4의 Fc 영역을 구성하는 폴리펩타이드의 아미노산 서열이 서열번호: 23, 24, 25, 26에 예시된다. 각 아미노산 서열을 구성하는 아미노산 잔기와, kabat의 EU 넘버링(본 명세서에 있어서 EU INDEX라고도 불린다)의 관계는 도 12에 나타나 있다.

[0401] Fc 영역은, 2본의 경쇄, 및, 쇄간의 다이설파이드 결합이 2개의 중쇄간에 형성되도록 CH1 도메인 및 CH2 도메인 간의 정상 영역의 일부분을 포함하는 2본의 중쇄를 포함하는 F(ab')2를 제외한 영역을 말한다. 본 명세서에 있어서 개시되는 항원 결합 분자를 구성하는 Fc 영역은, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 모노클로날 항체 등을 펩신 등의 단백질 분해 효소로 부분 소화한 후에, 프로테인 A 컬럼에 흡착된 분획을 재용출하는 것에 의해 적합하게 취득될 수 있다. 이러한 단백질 분해 효소로서는 pH 등의 효소의 반응 조건을 적절히 설정하는 것에 의해 제한적으로 F(ab')2가 생기도록 전장 항체를 소화할 수 있는 것이면 특단의 한정은 되지 않고, 예를 들면, 펩신이나 피신 등을 예시할 수 있다.

Fc γ 수용체

[0403] Fc γ 수용체란, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 모노클로날 항체의 Fc 영역에 결합할 수 있는 수용체를 말하고, 실질적으로 Fc γ 수용체 유전자에 코딩되는 단백질 패밀리의 어떠한 멤버까지도 의미한다. 인간에서는, 이 패밀리에는, 아이소폼 Fc γ RIa, Fc γ RIb 및 Fc γ RIC를 포함하는 Fc γ RI(CD64); 아이소폼 Fc γ RIIa(알로타입 H131 및 R131을 포함한다), Fc γ RIIb(Fc γ RIIb-1 및 Fc γ RIIb-2를 포함한다) 및 Fc γ RIIC를 포함하는 Fc γ RII(CD32); 및 아이소폼 Fc γ RIIIa(알로타입 V158 및 F158을 포함한다) 및 Fc γ RIIIb(알로타입 Fc γ RIIIb-NA1 및 Fc γ RIIIb-NA2를 포함한다)를 포함하는 Fc γ RIII(CD16), 및 어떠한 미발견된 인간 Fc γ R류 또는 Fc γ R 아이소폼 또는 알로타입도 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. Fc γ R은, 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아닌, 어떠한 생물 유래여도 된다. 마우스 Fc γ R류에는, Fc γ RI(CD64), Fc γ RII(CD32), Fc γ RIII(CD16) 및 Fc γ RIII-2(CD16-2), 및 어떠한 미발견된 마우스 Fc γ R류 또는 Fc γ R 아이소폼 또는 알로타입도 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다. 이러한 Fc γ 수용체의 적합한 예로서는 인간 Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIA(CD32), Fc γ RIIB(CD32), Fc γ RIIIA(CD16) 및/또는 Fc γ RIIIB(CD16)를 들 수 있다. Fc γ RI의 폴리뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열번호: 27(NM_000566.3) 및 28(NP_000557.1)에, Fc γ RIIA의 폴리뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열번호: 29(BC020823.1) 및 30(AAH20823.1)에, Fc γ RIIB의 폴리뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열번호: 31(BC146678.1) 및 32(AAI46679.1)에, Fc γ RIIIA의 폴리뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열번호: 33(BC033678.1) 및 34(AAH33678.1)에, 및 Fc γ RIIIB의 폴리뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열번호: 35(BC128562.1) 및 36(AAI28563.1)에 기재되어 있다(괄호 내는 RefSeq 등록번호를 나타낸다). Fc γ 수용체가 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 모노클로날 항체의 Fc 영역에 결합 활성을 갖는지 여부는, 상기에 기재되는 FACS나 ELISA 포맷 외, ALPHA 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)이나 표면 플라스몬 공명(SPR) 현상을 이용한 BIACORE법 등에 의해 확인될 수 있다(Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010).

[0404] 또한, 「Fc 리간드」 또는 「이펙터 리간드」는, 항체의 Fc 영역에 결합하여 Fc/Fc 리간드 복합체를 형성하는, 임의의 생물에서 유래하는 분자, 바람직하게는 폴리펩타이드를 의미한다. Fc 리간드의 Fc에 대한 결합은, 바람직하게는 1개 또는 그 이상의 이펙터 기능을 야기한다. Fc 리간드에는, Fc 수용체, Fc γ R, Fc α R, Fc ϵ R, FcRn, C1q, C3, 만난 결합 렉틴, 만노스 수용체, 스타필로코커스의 프로테인 A, 스타필로코커스의 단백질 G 및 바이러스의 Fc γ R이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다. Fc 리간드에는, Fc γ R에 상동인 Fc 수용체의 패밀리인 Fc 수용체 상동체(FcRH)(Davis et al., (2002) Immunological Reviews 190, 123-136)도 포함된다. Fc 리간드에는, Fc에 결합하는 미발견된 분자도 포함될 수 있다.

Fc γ 수용체에 대한 결합 활성

[0406] Fc 영역이 Fc γ I, Fc γ IIA, Fc γ IIB, Fc γ IIIA 및/또는 Fc γ IIIB 중 어느 하나의 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 것은, 상기에 기재되는 FACS나 ELISA 포맷 외, ALPHA 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)이나 표면 플라스몬 공명(SPR) 현상을 이용한 BIACORE법 등에 의해 확인할 수 있다(Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010).

[0407] ALPHA 스크린은, 도너와 억셉터의 2개의 비드를 사용하는 ALPHA 테크놀로지에 의해 하기의 원리에 기초하여 실시된다. 도너 비드에 결합한 분자가, 억셉터 비드에 결합한 분자와 생물학적으로 상호 작용하고, 2개의 비드가 근접한 상태일 때에만, 발광 시그널이 검출된다. 레이저에 의해 여기된 도너 비드 내의 감광제(photosensitizer)는, 주변의 산소를 여기 상태의 일중항 산소로 변환한다. 일중항 산소는 도너 비드 주변에 확산되고, 근접해 있는 억셉터 비드에 도달하면 비드 내의 화학 발광 반응을 일으켜, 최종적으로 광이

방출된다. 도너 비드에 결합한 분자와 억셉터 비드에 결합한 분자가 상호 작용하지 않을 때에는, 도너 비드가 산생하는 일중항 산소가 억셉터 비드에 도달하지 않기 때문에, 화학 발광 반응은 일어나지 않는다.

[0408] 예를 들면, 도너 비드에 비오틴 표지된 항원 결합 분자가 결합되고, 억셉터 비드에는 글루타싸이온 S 트랜스페라아제(GST)로 태그화된 Fc γ 수용체가 결합된다. 경합하는 변이 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자의 비존재하에서는, 야생형 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자와 Fc γ 수용체는 상호 작용하여 520-620nm의 시그널을 생기게 한다. 태그화되어 있지 않은 변이 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자는, 야생형 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자와 Fc γ 수용체간의 상호 작용과 경합한다. 경합의 결과 나타나는 형광의 감소를 정량하는 것에 의해 상대적인 결합 친화성이 결정될 수 있다. 항체 등의 항원 결합 분자를 Sulfo-NHS-비오틴 등을 이용하여 비오틴화하는 것은 공지이다. Fc γ 수용체를 GST로 태그화하는 방법으로서는, Fc γ 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 GST를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 인프레임으로 융합한 융합 유전자를 발현 가능한 벡터에 유지한 세포 등에 있어서 발현하고, 글루타싸이온 컬럼을 이용하여 정제하는 방법 등이 적절히 채용될 수 있다. 얻어진 시그널은 예를 들면 GRAPHPAD PRISM(GraphPad사, San Diego) 등의 소프트웨어를 이용하여 비선형 회귀 해석을 이용하는 일부위 경합(one-site competition) 모델에 적합시키는 것에 의해 적합하게 해석된다.

[0409] 상호 작용을 관찰하는 물질의 한쪽(리간드)을 센서칩의 금박막 상에 고정하고, 센서칩의 뒤편으로부터 금박막과 유리의 경계면에서 전반사하도록 광을 비추면, 반사광의 일부에 반사 강도가 저하된 부분(SPR 시그널)이 형성된다. 상호 작용을 관찰하는 물질의 다른 쪽(애널라이트)을 센서칩의 표면에 흐르게 하여 리간드와 애널라이트가 결합하면, 고정화되어 있는 리간드 분자의 질량이 증가하고, 센서칩 표면의 용매의 굴절률이 변화한다. 이 굴절률의 변화에 의해, SPR 시그널의 위치가 시프트된다(반대로 결합이 해리되면 시그널의 위치는 되돌아간다). Biacore 시스템은 상기의 시프트되는 양, 즉 센서칩 표면에서의 질량 변화를 세로축에 취하고, 질량의 시간 변화를 측정 데이터로서 표시한다(센서그램). 센서그램의 커브로부터 카이네틱스: 결합 속도 상수(ka)와 해리 속도 상수(kd)가, 당해 상수의 비로부터 어피니티(KD)가 구해진다. BIACORE법에서는 저해 측정법도 적합하게 이용된다. 저해 측정법의 예는 Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010에 기재되어 있다.

[0410] 본 명세서에 있어서, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있다는 것은, 예를 들면, 상기의 해석 방법에 기초하여, 대조로 하는 항원 결합 분자의 경합 활성과 비교해서 피검 항원 결합 분자의 경합 활성이 50% 이하, 바람직하게는 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 특히 바람직하게는 10% 이하, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하의 결합 활성을 나타내는 것을 말한다.

[0411] 대조로 하는 항원 결합 분자로서는, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 모노클로날 항체의 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자가 적절히 사용될 수 있다. 당해 Fc 영역의 구조는, 서열번호: 37(RefSeq 등록번호 AAC82527.1의 N 말단에 A 부가), 38(RefSeq 등록번호 AAB59393.1의 N 말단에 A 부가), 25(RefSeq 등록번호 CAA27268.1의 N 말단에 A 부가), 39(RefSeq 등록번호 AAB59394.1의 N 말단에 A 부가)에 기재되어 있다. 또한, 어떤 특정 아이소타입의 항체의 Fc 영역의 변이체를 갖는 항원 결합 분자를 피검 물질로서 사용하는 경우에는, 당해 특정 아이소타입의 항체의 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자를 대조로서 이용하는 것에 의해, 당해 변이체가 갖는 변이에 의한 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성에 대한 효과가 검증된다. 상기와 같이 해서, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 것이 검증된 Fc 영역의 변이체를 갖는 항원 결합 분자가 적절히 제작된다.

[0412] 이와 같은 변이체의 예로서는, EU 넘버링에 따라 특정되는 아미노산인 231A-238S의 결실(WO2009/011941), C226S, C229S, P238S, (C220S) (J.Rheumatol (2007) 34, 11), C226S, C229S (Hum.Antibod.Hybridomas (1990) 1(1), 47-54), C226S, C229S, E233P, L234V, L235A (Blood (2007) 109, 1185-1192) 등의 변이체가 공지이다.

[0413] 즉, 특정 아이소타입의 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 아미노산; 220위, 226위, 229위, 231위, 232위, 233위, 234위, 235위, 236위, 237위, 238위, 239위, 240위, 264위, 265위, 266위, 267위, 269위, 270위, 295위, 296위, 297위, 298위, 299위, 300위, 325위, 327위, 328위, 329위, 330위, 331위, 332위가 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자를 적합하게 들 수 있다. Fc 영역의 기원인 항체의 아이소타입으로서는 특별히 한정되지 않고, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 모노클로날 항체를 기원으로 하는 Fc 영역이 적절히 이용될 수 있지만, IgG1 항체를 기원으로 하는 Fc 영역이 적합하게 이용된다.

[0414] 예를 들면, IgG1 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 치환(숫자가 EU 넘버링에 따라 특정되는 아미노산 잔기의 위치, 숫자의 앞에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기, 숫자의 뒤에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기를 각각 나

타낸다);

[0415] (a) L234F, L235E, P331S,

[0416] (b) C226S, C229S, P238S,

[0417] (c) C226S, C229S,

[0418] (d) C226S, C229S, E233P, L234V, L235A

[0419] (e) L234A, L235A 또는 L235R, N297A

[0420] (f) L235A 또는 L235R, S239K, N297A

[0421] 가 실시되어 있는 Fc 영역, 또는 231위로부터 238위의 아미노산 서열이 결실된 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자도 적절히 사용될 수 있다.

[0422] 또한, IgG2 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 치환(숫자가 EU 넘버링에 따라 특정되는 아미노산 잔기의 위치, 숫자의 앞에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기, 숫자의 뒤에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기를 각각 나타낸다);

[0423] (g) H268Q, V309L, A330S, P331S

[0424] (h) V234A

[0425] (i) G237A

[0426] (j) V234A, G237A

[0427] (k) A235E, G237A

[0428] (l) V234A, A235E, G237A

[0429] 가 실시되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자도 적절히 사용될 수 있다.

[0430] 또한, IgG3 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 치환(숫자가 EU 넘버링에 따라 특정되는 아미노산 잔기의 위치, 숫자의 앞에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기, 숫자의 뒤에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기를 각각 나타낸다);

[0431] (m) F241A

[0432] (n) D265A

[0433] (o) V264A

[0434] 가 실시되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자도 적절히 사용될 수 있다.

[0435] 또한, IgG4 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 치환(숫자가 EU 넘버링에 따라 특정되는 아미노산 잔기의 위치, 숫자의 앞에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기, 숫자의 뒤에 위치하는 1문자의 아미노산 기호가 치환 전의 아미노산 잔기를 각각 나타낸다);

[0436] (p) L235A, G237A, E318A

[0437] (q) L235E

[0438] (r) F234A, L235A

[0439] 가 실시되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자도 적절히 사용될 수 있다.

[0440] 기타 바람직한 예로서, IgG1 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 아미노산; 233위, 234위, 235위, 236위, 237위, 327위, 330위, 331위가, 대응하는 IgG2 또는 IgG4에 있어서 그 EU 넘버링이 대응하는 아미노산으로 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자를 들 수 있다.

- [0441] 기타 바람직한 예로서, IgG1 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나 또는 그 이상의 아미노산; 234위, 235위, 297위가 다른 아미노산에 의해 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자를 적합하게 들 수 있다. 치환 후에 존재하는 아미노산의 종류는 특별히 한정되지 않지만, 234위, 235위, 297위 중 어느 하나 또는 그 이상의 아미노산이 알라닌으로 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자가 특히 바람직하다.
- [0442] 기타 바람직한 예로서, IgG1 항체의 Fc 영역을 구성하는 아미노산 중, EU 넘버링에 따라 특정되는 하기 중 어느 하나의 아미노산; 265위가 다른 아미노산에 의해 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자를 적합하게 들 수 있다. 치환 후에 존재하는 아미노산의 종류는 특별히 한정되지 않지만, 265위의 아미노산이 알라닌으로 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는 항원 결합 분자가 특히 바람직하다.
- [0443] 다중특이성 항원 결합 분자
- [0444] 본 발명의 「다중특이성 항원 결합 분자」의 바람직한 태양의 하나로서, 다중특이성 항체를 들 수 있다. 다중 특이성 항체의 Fc 영역으로서, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 이용하는 경우, 다중 특이성 항체를 기원으로 하는 Fc 영역도 적절히 사용된다. 본 발명의 다중특이성 항체로서는, 특히 이중특이성 항체가 바람직하다. 여기에서, 이중특이성 항체란, 2개의 상이한 특이성을 갖는 항체이다. IgG형의 이중특이성 항체는 IgG 항체를 산생하는 하이브리도마 2종을 융합하는 것에 의해 생기는 hybrid hybridoma(quadroma)에 의해 분비시킬 수 있다(Milstein C et al. Nature (1983) 305, 537-540).
- [0445] 또한, IgG형의 이중특이성 항체는 목적하는 2종의 IgG를 구성하는 L쇄 및 H쇄의 유전자, 합계 4종의 유전자를 세포에 도입하고 그들을 공발현시키는 것에 의해 분비된다. 그러나, 이를 방법으로 산생되는 IgG의 H쇄와 L쇄의 조합은 이론상 10가지나 된다. 10종류의 IgG로부터 목적하는 조합의 H쇄 L쇄로 이루어지는 IgG를 정제하는 것은 곤란하다. 또 목적하는 조합인 것의 분비량도 이론상 현저히 저하되기 때문에, 큰 배양 규모가 필요해져, 제조상의 비용은 더 증대된다.
- [0446] 그 때문에, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자에는, 목적하는 조합의 H쇄간 및 L쇄 H쇄간의 회합을 촉진하기 위한 기술을 적용할 수 있다.
- [0447] 예를 들면, 다중특이성 항체의 회합화에는, 항체 H쇄의 제2의 정상 영역(CH2) 또는 H쇄의 제3의 정상 영역(CH3)의 계면에 전하적인 반발을 도입하여 목적으로 하지 않는 H쇄끼리의 회합을 억제하는 기술을 적용할 수 있다 (WO2006/106905).
- [0448] CH2 또는 CH3의 계면에 전하적인 반발을 도입하여 의도하지 않는 H쇄끼리의 회합을 억제시키는 기술에 있어서, H쇄의 다른 정상 영역의 계면에서 접촉하는 아미노산 잔기로서는, 예를 들면 CH3 영역에 있어서의 EU 넘버링 356번째의 잔기, EU 넘버링 439번째의 잔기, EU 넘버링 357번째의 잔기, EU 넘버링 370번째의 잔기, EU 넘버링 399번째의 잔기, EU 넘버링 409번째의 잔기에 상대되는 영역을 들 수 있다.
- [0449] 보다 구체적으로는, 예를 들면, 2종의 H쇄 CH3 영역을 포함하는 항체에 있어서는, 제1의 H쇄 CH3 영역에 있어서의 이하의 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로부터 선택되는 1조 내지 3조의 아미노산 잔기가 동종의 전하를 갖는 항체로 할 수 있다; (1) H쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기이고, EU 넘버링 356위 및 439위의 아미노산 잔기, (2) H쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기이고, EU 넘버링 357위 및 370위의 아미노산 잔기, (3) H쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기이고, EU 넘버링 399위 및 409위의 아미노산 잔기.
- [0450] 또, 상기 제1의 H쇄 CH3 영역과는 상이한 제2의 H쇄 CH3 영역에 있어서의 상기 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로부터 선택되는 아미노산 잔기의 조이고, 상기 제1의 H쇄 CH3 영역에 있어서 동종의 전하를 갖는 상기 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조에 대응하는 1조 내지 3조의 아미노산 잔기가, 상기 제1의 H쇄 CH3 영역에 있어서의 대응하는 아미노산 잔기와는 반대의 전하를 갖는 항체로 할 수 있다.
- [0451] 상기 (1)~(3)에 기재된 각각의 아미노산 잔기는 회합했을 때에 서로 접근해 있다. 당업자라면, 원하는 H쇄 CH3 영역 또는 H쇄 정상 영역에 대하여, 시판 중인 소프트웨어를 이용한 모델링 등에 의해, 상기 (1)~(3)에 기재된 아미노산 잔기에 대응하는 부위를 발견할 수 있고, 적절히 해당 부위의 아미노산 잔기를 개변에 제공하는 것이 가능하다.
- [0452] 상기 항체에 있어서, 「전하를 갖는 아미노산 잔기」는, 예를 들면, 이하의 (a) 또는 (b) 중 어느 하나의 군에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는 것이 바람직하다;

- [0453] (a) 글루탐산(E), 아스파트산(D),
- [0454] (b) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).
- [0455] 상기 항체에 있어서, 「동종의 전하를 갖는다」란, 예를 들면, 2개 이상의 아미노산 잔기 모두가, 상기 (a) 또는 (b) 중 어느 하나의 군에 포함되는 아미노산 잔기를 갖는 것을 의미한다. 「반대의 전하를 갖는다」란, 예를 들면, 2개 이상의 아미노산 잔기 중 적어도 1개의 아미노산 잔기가, 상기 (a) 또는 (b) 중 어느 하나의 군에 포함되는 아미노산 잔기를 갖는 경우에, 나머지의 아미노산 잔기가 상이한 군에 포함되는 아미노산 잔기를 갖는 것을 의미한다.
- [0456] 바람직한 태양에 있어서 상기 항체는, 제1의 H쇄 CH3 영역과 제2의 H쇄 CH3 영역이 다이설파이드 결합에 의해 가교되어 있어도 된다.
- [0457] 본 발명에 있어서 개변에 제공되는 아미노산 잔기로서는, 전술한 항체의 가변 영역 또는 항체의 정상 영역의 아미노산 잔기에 한정되지 않는다. 당업자라면, 폴리펩타이드 변이체 또는 이종 다량체에 대하여, 시판 중인 소프트웨어를 이용한 호몰로지 모델링 등에 의해, 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 발견할 수 있고, 회합을 제어하도록, 해당 부위의 아미노산 잔기를 개변에 제공하는 것이 가능하다.
- [0458] 또한, 본 발명의 다중특이성 항체의 회합화에는 또 다른 공지 기술을 이용할 수도 있다. 항체의 한쪽의 H쇄의 Fc 영역에 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄(knob; 돌기)로 치환하고, 다른 쪽의 H쇄가 상대하는 Fc 영역에 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄(hole; 공극)로 치환하는 것에 의해, 돌기가 공극 내에 배치될 수 있도록 함으로써, 효율적으로 Fc 영역을 갖는 상이한 아미노산을 갖는 폴리펩타이드끼리의 회합화를 일으킬 수 있다(WO1996/027011, Ridgway JB et al., Protein Engineering (1996) 9, 617-621, Merchant AM et al. Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681, US20130336973).
- [0459] 이에 더하여, 본 발명의 다중특이성 항체의 형성에는 또 다른 공지 기술을 이용할 수도 있다. 항체의 한쪽 H쇄의 CH3의 일부를 그 부분에 대응하는 IgA 유래의 서열로 하고, 다른 쪽 H쇄의 CH3의 상보적인 부분에 그 부분에 대응하는 IgA 유래의 서열을 도입한 strand-exchange engineered domain CH3을 이용함으로써, 상이한 서열을 갖는 폴리펩타이드의 회합화를 CH3의 상보적인 회합화에 의해 효율적으로 야기시킬 수 있다(Protein Engineering Design & Selection, 23; 195-202, 2010). 이 공지 기술을 사용하더라도 효율적으로 목적하는 다중특이성 항체를 형성시킬 수 있다.
- [0460] 그 밖에도 다중특이성 항체의 형성에는, WO2011/028952나 WO2014/018572나 Nat Biotechnol. 2014 Feb;32(2):191-8.에 기재된 항체의 CH1과 CL의 회합화, VH, VL의 회합화를 이용한 항체 제작 기술, WO2008/119353이나 WO2011/131746에 기재된 따로따로 조제한 모노클로날 항체끼리를 사용하여 이중특이성 항체를 제작하는 기술(Fab Arm Exchange), WO2012/058768이나 WO2013/063702에 기재된 항체 중쇄의 CH3간의 회합을 제어하는 기술, WO2012/023053에 기재된 2종류의 경쇄와 1종류의 중쇄로 구성되는 이중특이성 항체를 제작하는 기술, Christoph 등(Nature Biotechnology Vol. 31, p753-758(2013))에 기재된 1본의 H쇄와 1본의 L쇄로 이루어지는 항체의 편쇄를 각각 발현하는 2개의 박테리아 세포주를 이용한 이중특이성 항체를 제작하는 기술 등을 이용할 수도 있다.
- [0461] 또한, 효율적으로 목적하는 다중특이성 항체를 형성시킬 수 없는 경우이더라도, 산생된 항체 중으로부터 목적하는 다중특이성 항체를 분리, 정제하는 것에 의해서도, 본 발명의 다중특이성 항체를 얻는 것이 가능하다. 예를 들면, 2종류의 H쇄의 가변 영역에 아미노산 치환을 도입하여 등전점(pI)의 차를 부여함으로써, 2종류의 호모체와 목적하는 혜테로 항체를 이온 교환 크로마토그래피로 정제 가능하게 하는 방법이 보고되어 있다(WO2007114325). 또한, 혜테로체를 정제하는 방법으로서, 지금까지, 프로테인 A에 결합하는 마우스 IgG2a의 H쇄와 프로테인 A에 결합하지 않는 래트 IgG2b의 H쇄로 이루어지는 혜테로이량화 항체를 프로테인 A를 이용하여 정제하는 방법이 보고되어 있다(WO98050431, WO95033844). 또, IgG와 Protein A의 결합 부위인 EU 넘버링 435 번째 및 436번쨰의 아미노산 잔기를, Tyr, His 등의 Protein A에 대한 결합력이 상이한 아미노산으로 치환한 H쇄를 이용하거나, 또는 참고 실시예 5에 기재된 방법에 따라 취득된 Protein A에 대한 결합력이 상이한 H쇄를 이용함으로써, 각 H쇄와 Protein A의 상호 작용을 변화시키고, Protein A 커럼을 이용함으로써, 혜테로이량화 항체만을 효율적으로 정제할 수도 있다.
- [0462] 또한, 상이한 복수의 H쇄에 결합능을 부여할 수 있는 공통의 L쇄를 취득하여, 다중특이성 항체의 공통 L쇄로서 이용해도 된다. 이와 같은 공통 L쇄와 상이한 복수의 H쇄 유전자를 세포에 도입하는 것에 의해 IgG를 발현시킴으로써 효율이 좋은 다중특이성 IgG의 발현이 가능해진다(Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681). 공통 H

체를 선택할 때에, 임의의 상이한 H체에 대응하여 높은 결합능을 나타내는 공통 L체를 선택하는 방법도 이용할 수 있다(WO2004/065611).

[0463] 또한, 본 발명의 Fc 영역으로서, Fc 영역의 C 말단의 헤테로제니티가 개선된 Fc 영역이 적절히 사용될 수 있다. 보다 구체적으로는, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4를 기원으로 하는 Fc 영역을 구성하는 2개의 폴리펩타이드의 아미노산 서열 중 EU 넘버링에 따라 특정되는 446위의 글리신, 및 447위의 라이신이 결실된 Fc 영역이 제공된다.

[0464] 이들 기술을 복수, 예를 들면 2개 이상 조합하여 이용할 수도 있다. 또한, 이들 기술은 회합시키고 싶은 2개의 H체에 적절히 따로따로 적용시킬 수도 있다. 또, 이들 기술은 전술한 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역에 조합하여 이용할 수도 있다. 한편, 본 발명의 항원 결합 분자는, 상기 개변이 가해진 것을 베이스로 해서, 동일한 아미노산 서열을 갖는 항원 결합 분자를 별도 제작한 것이어도 된다.

[0465] 본 발명에 따른 다중특이성 항원 결합 분자는 상기의,

[0466] (1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인,

[0467] (2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및

[0468] (3) Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인

[0469] 을 포함하는 것이면 되고, 그 구조는 한정되지 않는다.

[0470] 본 발명에 있어서, 상기의 각 도메인은 펩타이드 결합으로 직접 연결할 수 있다. 예를 들면, (1) 및 (2)의 항체 가변 영역을 포함하는 도메인으로서 F(ab')2를 이용하고, (3) Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인으로서 이들 Fc 영역을 이용한 경우에 (1) 및 (2)에 기재된 항체 가변 영역을 포함하는 도메인과 (3)에 기재된 Fc 영역을 포함하는 도메인을 펩타이드 결합으로 연결했을 때에는, 연결된 폴리펩타이드는 항체의 구조를 형성한다. 그와 같은 항체를 제작하기 위해서는 전술한 하이브리도마의 배양액으로부터 정제하는 것 외, 당해 항체를 구성하는 폴리펩타이드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 안정적으로 유지된 원하는 숙주 세포의 배양액으로부터 당해 항체를 정제할 수도 있다.

[0471] 본 발명의 바람직한 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역에 포함되는 항체 H체 가변 영역으로서는, 예를 들면, 표 1에 기재된 항체 H체 가변 영역, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열이 표 1에 기재된 항체 H체 가변 영역이 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 항체 H체 가변 영역, 또는 당해 가변 영역과 기능적으로 동등한 항체 H체 가변 영역을 들 수 있다.

표 1

서열명	서열번호	서열명	서열번호
H0000	40	GCH042	193
GCH003	170	GCH043	194
GCH005	171	GCH045	195
GCH006	172	GCH053	196
GCH007	173	GCH054	197
GCH008	174	GCH055	198
GCH010	175	GCH056	199
GCH012	176	GCH057	200
GCH013	177	GCH059	201
GCH014	178	GCH060	202
GCH015	179	GCH061	203
GCH016	180	GCH062	204
GCH019	181	GCH064	205
GCH022	182	GCH065	206
GCH023	183	GCH066	207
GCH025	184	GCH067	208
GCH026	185	GCH068	209
GCH027	186	GCH073	210
GCH029	187	GCH094	211
GCH032	188	GCH098	212
GCH034	189	GCH099	213
GCH035	190	GCH100	214
GCH039	191	H0610	215
GCH040	192		

[0472]

[0473]

또한, 본 발명의 바람직한 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역으로서는, T 세포 수용체에 대한 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 들 수 있다. T 세포 수용체 중에서도 CD3이 바람직하고, 특히 CD3 ε이 바람직하다. 그와 같은 항체 가변 영역에 포함되는 항체 H쇄 가변 영역으로서는, 예를 들면, 표 2에 기재된 항체 H쇄 가변 영역, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열이 표 2에 기재된 항체 H쇄 가변 영역이 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역, 또는 당해 가변 영역과 기능적으로 동등한 항체 H쇄 가변 영역을 들 수 있다.

표 2

서열명	서열번호
hCE115HA	52
CE115HA177	64
CE115HA178	65
CE115HA179	66
CE115HA180	67
hCE115HAA	68
TR01H006	69
TR01H007	70
TR01H008	71
TR01H009	72
TR01H010	73
TR01H011	74
TR01H012	75
TR01H013	76
TR01H014	77
TR01H015	78
TR01H016	79
TR01H017	80
TR01H018	81
TR01H019	82
TR01H020	83
TR01H021	84
TR01H022	85
TR01H023	86
TR01H024	87
TR01H025	88
TR01H026	89
TR01H027	90
TR01H028	91
TR01H029	92
TR01H030	93
TR01H031	94
TR01H032	95
TR01H033	96
TR01H034	97
TR01H035	98
TR01H036	99
TR01H037	100
TR01H038	101
TR01H039	102
TR01H040	103
TR01H041	104
TR01H042	105
TR01H043	106
TR01H044	107
TR01H045	108
TR01H046	109
TR01H047	110
TR01H048	111
TR01H049	112
TR01H050	113
TR01H051	114
TR01H052	115
TR01H053	116
TR01H054	117
TR01H055	118
TR01H056	119
TR01H057	120
TR01H058	121
TR01H061	122
TR01H062	123
TR01H063	124
TR01H064	125
TR01H065	126
TR01H066	127
TR01H067	128
TR01H068	129
TR01H069	130
TR01H070	131
TR01H071	132
TR01H072	133
TR01H073	134
TR01H074	135
TR01H075	136
TR01H076	137
TR01H077	138
TR01H079	139
TR01H080	140
TR01H081	141
TR01H082	142
TR01H083	143
TR01H084	144
TR01H090	145
TR01H091	146
TR01H092	147
TR01H093	148
TR01H094	149
TR01H095	150
TR01H096	151
TR01H097	152
TR01H098	153
TR01H099	154
TR01H100	155
TR01H101	156
TR01H102	157
TR01H103	158
TR01H104	159
TR01H105	160
TR01H106	161
TR01H107	162
TR01H108	163
TR01H109	164
TR01H110	165
TR01H111	166
TR01H112	167
TR01H113	168
TR01H114	169
TR01H001	420
TR01H002	421
TR01H003	422
TR01H004	423
rCE115H	424
CE115HA121	425
CE115HA122	426
CE115HA124	427
CE115HA192	428
CE115HA236	429
CE115HA251	430
CE115HA252	431

[0474]

[0475]

항체 H쇄 아미노산 서열을 구성하는 아미노산 잔기의 CDR 영역과, kabat 넘버링의 관계에 대해서는 도 13에 예

시된다.

[0476] 본 발명의 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역과 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역에 포함되는 항체 L쇄 가변 영역은, 글리피칸 3에 대해서 결합 활성을 갖는 H쇄와 T 세포 수용체 복합체에 대해서 결합 활성을 갖는 H쇄의 양쪽에 결합능을 부여할 수 있는 공통의 L쇄를 취득하고, 이것을 다중특이성 항원 결합 분자의 공통 L쇄 가변 영역으로서 이용하는 것이 바람직하다.

[0477] 본 발명에서 이용되는 공통의 L쇄 가변 영역으로서는, 표 3에 기재된 L쇄 가변 영역, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열이 표 3에 기재된 항체 L쇄 가변 영역이 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 항체 L쇄 가변 영역, 또는 당해 가변 영역과 기능적으로 동등한 항체 L 가변 영역을 들 수 있다.

표 3

서열명	서열번호	서열명	서열번호	서열명	서열번호
L0000	53	L0125	264	L0214	312
L0002	217	L0126	265	L0215	313
L0003	218	L0127	266	L0216	314
L0006	219	L0129	267	L0217	315
L0007	220	L0132	268	L0218	316
L0008	221	L0134	269	L0219	317
L0009	222	L0136	270	L0220	318
L0011	223	L0137	271	L0222	319
L0012	224	L0138	272	L0223	320
L0013	225	L0139	273	L0224	321
L0014	226	L0140	274	L0226	322
L0015	227	L0141	275	L0227	323
L0016	228	L0143	276	L0228	324
L0032	229	L0144	277	L0229	325
L0038	230	L0145	278	L0230	326
L0039	231	L0147	279	L0231	327
L0041	232	L0148	280	L0232	328
L0042	233	L0149	281	L0233	329
L0043	234	L0151	282	L0234	330
L0044	235	L0152	283	L0235	331
L0045	236	L0154	284	L0236	332
L0046	237	L0155	285	L0237	333
L0047	238	L0157	286	L0238	334
L0062	239	L0160	287	L0239	335
L0063	240	L0161	288	L0240	336
L0064	241	L0163	289	L0241	337
L0065	242	L0167	290	L0242	338
L0066	243	L0168	291	L0243	339
L0069	244	L0173	292	L0246	340
L0075	245	L0175	293	L0247	341
L0079	246	L0180	294	L0248	342
L0082	247	L0181	295	L0249	343
L0085	248	L0186	296	L0250	344
L0089	249	L0187	297	L0258	345
L0090	250	L0200	298	L0259	346
L0091	251	L0201	299	L0260	347
L0093	252	L0202	300	L0261	348
L0104	253	L0203	301	L0262	349
L0106	254	L0204	302	L0263	350
L0107	255	L0205	303	L0264	351
L0109	256	L0206	304	L0265	352
L0113	257	L0207	305	L0266	353
L0115	258	L0208	306	L0267	354
L0117	259	L0209	307	L0268	355
L0120	260	L0210	308	L0269	356
L0122	261	L0211	309	L0270	357
L0123	262	L0212	310	L0271	358
L0124	263	L0213	311	L0272	359

[0478]

[0479] 항체 L쇄 아미노산 서열을 구성하는 아미노산 잔기의 CDR 영역과, kabat 넘버링의 관계에 대해서는 도 14에 예시된다.

[0480] 여기에서, 본 발명에 있어서 「기능적으로 동등」이란, 항원에 대한 결합 친화성이 동등하거나, 또는 다중특이성 항원 결합 분자로서 이용된 경우에, 글리피칸 3이 발현하고 있는 세포 또는 당해 세포를 포함하는 조직에 대한 세포상해 활성이 동등한 것을 의미한다. 결합 친화성 및 세포상해 활성을 본 명세서의 기재에 기초하여 측정할 수 있다. 세포상해 활성을 측정하는 세포는, GPC3이 발현하고 있는 원하는 세포 또는 당해 세포를 포함하는 원하는 조직을 이용해도 되지만, 예를 들면 GPC3을 발현하는 인간 암세포주인 PC-10 또는 NCI-H446을 이용할 수 있다. 또한 항체 정상 영역에 있어서는, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성의 저하가 동등한 것이어야 된다.

[0481] 예를 들면, 본원 명세서에 기재된 항체 H쇄 가변 영역(근원이 되는 H쇄 가변 영역)과 기능적으로 동등한 항체 H쇄 가변 영역은, 그 근원이 되는 H쇄의 쌍으로 해서 본원 명세서에 기재되어 있는 항체 L쇄 가변 영역과 조합한 경우, 결합 친화성이 동등하거나, 또는 다중특이성 항원 결합 분자로서 이용된 경우에, 글리피칸 3이 발현하고 있는 세포 또는 당해 세포를 포함하는 조직에 대한 세포상해 활성이 동등한 것을 의미한다. 또한 본원 명세서에 기재된 항체 L쇄 가변 영역(근원이 되는 L쇄 가변 영역)과 기능적으로 동등한 항체 L쇄 가변 영역은, 그 근원이 되는 L쇄의 쌍으로 해서 본원 명세서에 기재되어 있는 항체 H쇄 가변 영역과 조합한 경우, 결합 친화성이 동등하거나, 또는 다중특이성 항원 결합 분자로서 이용된 경우에, 글리피칸 3이 발현하고 있는 세포 또는 당해 세포를 포함하는 조직에 대한 세포상해 활성이 동등한 것을 의미한다.

[0482] 또한, 「동등」이란, 반드시 동일한 정도의 활성일 필요가 없고, 활성이 증강되어 있어도 된다. 구체적으로는, 항원에 대한 결합 친화성의 경우는, 대조가 되는 항체 가변 영역의 결합 친화성(친KD값)과 비교한 값(KD값/친KD값)이 1.5 이하인 경우를 들 수 있다. KD값/친KD값의 값은, 바람직하게는 1.3 이하이고, 보다 바람직하게는 1.2 이하, 1.1 이하, 1.0 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 또는 0.5 이하이다. 하한에 제한은 없지만, 예를 들면 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} 이어야 된다. 구체적으로는, 본 발명에 있어서 KD값/친KD값의 값은 $10^{-6} \sim 1.5 \times 10^{-0}$ 이 바람직하고, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-2}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 이다. 세포상해 활성의 경우는, 대조가 되는 다중특이성 항원 결합 분자의 세포 증식 억제율(친세포 증식 억제율)과 비교한 값(세포 증식 억제율/친세포 증식 억제율)이 0.7 이상인 경우를 들 수 있다. 첨가하는 다중특이성 항원 결합 분자의 농도는 적절히 결정되지만, 바람직하게는, 예를 들면 0.01nM, 0.05nM, 0.1nM, 0.5nM, 또는 1nM, 바람직하게는 0.05nM 또는 0.1nM에서 측정한다. 세포 증식 억제율/친세포 증식 억제율의 값은, 바람직하게는 0.8 이상이고, 보다 바람직하게는 0.9 이상, 1.0 이상, 1.2 이상, 1.5 이상, 2 이상, 3 이상, 5 이상, 10 이상, 또는 20 이상이다. 상한에 제한은 없지만, 예를 들면 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 또는 10^6 이어야 된다.

[0483] 또한 세포상해 활성의 경우는, 원래의 다중특이성 항원 결합 분자의 세포에 대한 50% 증식 억제 농도(친세포 50% 증식 억제 농도)와 비교한 값(세포 50% 증식 억제 농도/친세포 50% 증식 억제 농도)이 1.5 이하인 경우를 들 수 있다. 50% 증식 억제 농도란, 다중특이성 항원 결합 분자를 첨가하지 않는 경우에 비해, 세포 증식률을 반감시키는 데 필요한 다중특이성 항원 결합 분자의 농도이다. 「세포 50% 증식 억제 농도/친세포 50% 증식 억제 농도」의 값은, 바람직하게는 1.3 이하이고, 보다 바람직하게는 1.2 이하, 1.1 이하, 1.0 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 또는 0.5 이하이다. 하한에 제한은 없지만, 예를 들면 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} 이어야 된다. 구체적으로는 $10^{-6} \sim 1.5 \times 10^{-0}$ 이 바람직하고, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-2}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 이다.

[0484] 또한, GPC3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인에 대해서는, GPC3(예를 들면 인간 GPC3)에 대한 KD값은, 예를 들면 5×10^{-9} M 이하이면 되고, 바람직하게는 4×10^{-9} M 이하, 예를 들면 3×10^{-9} M 이하, 2×10^{-9} M 이하, 1×10^{-9} M 이하, 8×10^{-10} M 이하, 5×10^{-10} M 이하, 4×10^{-10} M 이하, 3×10^{-10} M 이하, 2×10^{-10} M 이하, 1×10^{-10} M 이하, 8×10^{-11} M 이하, 5×10^{-11} M 이하, 4×10^{-11} M 이하, 3×10^{-11} M 이하, 2×10^{-11} M 이하, 1×10^{-11} M 이하, 8×10^{-12} M 이하, 5×10^{-12} M 이하, 4×10^{-12} M 이하, 3×10^{-12} M 이하, 2×10^{-12} M 이하, 1×10^{-12} M 이하, 8×10^{-13} M 이하, 5×10^{-13} M 이하, 4×10^{-13} M 이하, 3×10^{-13} M 이하, 2×10^{-13} M 이하, 또는 1×10^{-13} M 이하여도 된다.

- [0485] 또한, T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인에 대해서는, 인간 T 세포 수용체 복합체, 예를 들면 인간 T 세포 수용체, 보다 구체적으로는 예를 들면 인간 CD3 ε 쇄에 대한 KD값은, 예를 들면 2×10^{-7} M 이하이면 되고, 바람직하게는 1.5×10^{-7} M 이하, 예를 들면 1.4×10^{-7} M 이하, 1.3×10^{-7} M 이하, 1.2×10^{-7} M 이하, 1×10^{-7} M 이하, 3×10^{-8} M 이하, 2×10^{-8} M 이하, 1×10^{-8} M 이하, 8×10^{-9} M 이하, 5×10^{-9} M 이하, 4×10^{-9} M 이하, 3×10^{-9} M 이하, 2×10^{-9} M 이하, 1×10^{-9} M 이하, 8×10^{-10} M 이하, 5×10^{-10} M 이하, 4×10^{-10} M 이하, 3×10^{-10} M 이하, 2×10^{-10} M 이하, 1×10^{-10} M 이하, 8×10^{-11} M 이하, 5×10^{-11} M 이하, 4×10^{-11} M 이하, 3×10^{-11} M 이하, 2×10^{-11} M 이하, 1×10^{-11} M 이하, 8×10^{-12} M 이하, 5×10^{-12} M 이하, 4×10^{-12} M 이하, 3×10^{-12} M 이하, 2×10^{-12} M 이하, 또는 1×10^{-12} M 이하이다.
- [0486] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 바람직하게는 인간 GPC3 및 인간 T 세포 수용체 복합체(예를 들면 인간 CD3 ε 쇄)에 대한 KD값은, 각각 5×10^{-9} M 이하 및 2×10^{-7} M 이하이고, 보다 바람직하게는 각각 1×10^{-9} M 이하 및 5×10^{-8} M 이하이다.
- [0487] 본 발명에 있어서 「기능적으로 동등」한 항체 가변 영역이란, 전술한 조건을 만족시키는 항체 H쇄 가변 영역 및/또는 항체 L쇄 가변 영역이면 특별히 한정되지 않는다. 그와 같은 항체 가변 영역으로서, 예를 들면, 전술한 표 1~3에 기재된 가변 영역의 아미노산 서열에 1 또는 복수의 아미노산(예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 10 아미노산)이 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입되어 있어도 된다. 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 복수의 아미노산이 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입하기 위한, 당업자에게 잘 알려진 방법으로서는, 단백질에 변이를 도입하는 방법이 알려져 있다. 예를 들면, 당업자라면, 부위 특이적 변이 유발법(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275, Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. Methods Enzymol. 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, and Fritz, HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456, Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367, Kunkel, TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492) 등을 이용하여 아미노산 서열에 적절히 변이를 도입하는 것에 의해, 전술한 기능을 갖는 항체 가변 영역과 기능적으로 동등한 가변 영역을 조제할 수 있다.
- [0488] 아미노산 잔기를 개변하는 경우에는, 아미노산 측쇄의 성질이 보존되어 있는 다른 아미노산으로 변이되는 것이 바람직하다. 예를 들면 아미노산 측쇄의 성질로서는, 소수성 아미노산(A, I, L, M, F, P, W, Y, V), 친수성 아미노산(R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T), 지방족 측쇄를 갖는 아미노산(G, A, V, L, I, P), 수산기 함유 측쇄를 갖는 아미노산(S, T, Y), 황 원자 함유 측쇄를 갖는 아미노산(C, M), 카복실산 및 아마이드 함유 측쇄를 갖는 아미노산(D, N, E, Q), 염기 함유 측쇄를 갖는 아미노산(R, K, H), 및 방향족 함유 측쇄를 갖는 아미노산(H, F, Y, W)을 들 수 있다(괄호 내는 모두 아미노산의 1문자 표기를 나타낸다). 이를 각 그룹 내의 아미노산의 치환을 보존적 치환이라고 칭한다. 어떤 아미노산 서열에 대한 1 또는 복수개의 아미노산 잔기의 결실, 부가 및/또는 다른 아미노산에 의한 치환에 의해 수식된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드가 그의 생물학적 활성을 유지한다는 것은 이미 알려져 있다(Mark, D. F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1984)81:5662-6; Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res. (1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science(1984)224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13). 이와 같은 아미노산 개변을 포함하는 본 발명의 가변 영역은, 개변 전의 가변 영역의 CDR 서열, FR 서열 또는 가변 영역 전체의 아미노산 서열과 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 더 바람직하게는 적어도 85%, 보다 더 바람직하게는 적어도 90%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 95%의 아미노산 서열의 동일성을 갖는다. 본 명세서에 있어서 서열의 동일성은, 서열 동일성이 최대가 되도록 필요에 따라 서열을 정렬화하고, 적절히 캡을 도입한 후, 균원이 된 H쇄 가변 영역 또는 L쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 잔기와 동일한 잔기의 비율로서 정의된다. 아미노산 서열의 동일성은 후술하는 방법에 의해 결정할 수 있다.
- [0489] 또한, 「기능적으로 동등한 항체 가변 영역」에는, 예를 들면, 전술한 표 1~3에 기재된 가변 영역의 아미노산 서열을 코딩하는 염기 서열로 이루어지는 핵산에 스트린전트 조건하에서 하이브리다이즈하는 핵산으로부터 얻는 것도 가능하다. 가변 영역의 아미노산 서열을 코딩하는 염기 서열로 이루어지는 핵산에 스트린전트 조건하에서

하이브리다이즈하는 핵산을 단리하기 위한, 스트린전트 하이브리다이제이션 조건으로서는, 6M 요소, 0.4% SDS, 0.5 x SSC, 37°C의 조건 또는 이것과 동등한 스트린전시의 하이브리다이제이션 조건을 예시할 수 있다. 보다 스트린전시가 높은 조건, 예를 들면, 6M 요소, 0.4% SDS, 0.1 x SSC, 42°C의 조건을 이용하면, 보다 상동성이 높은 핵산의 단리를 기대할 수 있다. 하이브리다이제이션 후의 세정 조건은, 예를 들면 0.5xSSC(1xSSC는 0.15M NaCl, 0.015M 시트르산 나트륨, pH 7.0), 및 0.1% SDS, 60°C에서의 세정, 보다 바람직하게는 0.2xSSC, 및 0.1% SDS, 60°C에서의 세정, 보다 바람직하게는 0.2xSSC, 및 0.1% SDS, 62°C에서의 세정, 보다 바람직하게는 0.2xSSC, 및 0.1% SDS, 65°C에서의 세정, 보다 바람직하게는 0.1xSSC, 및 0.1% SDS, 65°C에서의 세정이다. 단리된 핵산의 서열의 결정은, 후술하는 공지의 방법에 의해 행하는 것이 가능하다. 단리된 핵산의 상동성은, 염기 서열 전체에서, 적어도 50% 이상, 더 바람직하게는 70% 이상, 더 바람직하게는 90% 이상(예를 들면, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상)의 서열의 동일성을 갖는다.

[0490] 상기 하이브리다이제이션 기술을 이용하는 방법 대신에, 가변 영역의 아미노산 서열을 코딩하는 염기 서열 정보를 토대로 합성한 프라이머를 이용하는 유전자 증폭법, 예를 들면, 폴리메라아제 연쇄 반응(PCR)법을 이용하여, 가변 영역의 아미노산 서열을 코딩하는 염기 서열로 이루어지는 핵산과 스트린전트 조건하에서 하이브리다이즈하는 핵산을 단리하는 것도 가능하다.

[0491] 염기 서열 및 아미노산 서열의 동일성은, Karlin and Altschul에 의한 알고리즘 BLAST(Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7)에 의해 결정할 수 있다. 이 알고리즘에 기초하여, BLASTN이나 BLASTX로 불리는 프로그램이 개발되어 있다(Altschul et al., J.Mol.Biol. (1990)215:403-10). BLAST에 기초하여 BLASTN에 의해 염기 서열을 해석하는 경우에는, 파라미터는 예를 들면 score = 100, wordlength = 12로 한다. 또한, BLAST에 기초하여 BLASTX에 의해 아미노산 서열을 해석하는 경우에는, 파라미터는 예를 들면 score = 50, wordlength = 3으로 한다. BLAST와 Gapped BLAST 프로그램을 이용하는 경우에는, 각 프로그램의 디폴트 파라미터를 이용한다. 이를 해석 방법의 구체적인 수법은 공지이다(NCBI(National Center for Biotechnology Information)의 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)의 웹사이트를 참조; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

[0492] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자에 포함되는 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역과 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역의 조합은, 전술한 활성을 갖는 한 특별히 한정되지 않지만, 본 발명에 있어서는, 다중특이성 항원 결합 분자의 세포상해 활성이, 실시예 3에 기재된 이중특이성 항체 GPC3_ERY22_rCE115와 동등하거나 또는 그 이상인 항원 결합 분자가 바람직하다. 여기에서, 「동등」이란, 전술한 대로, 반드시 동일한 정도의 활성을 필요가 없고, 활성이 증강되어 있어도 된다. GPC3_ERY22_rCE115와 비교하여 동등하다란, GPC3_ERY22_rCE115의 세포 증식 억제율(세포 증식 억제율(GPC3_ERY22_rCE115))과 비교한 값(세포 증식 억제율/세포 증식 억제율(GPC3_ERY22_rCE115))이 0.7 이상, 바람직하게는 0.8 이상, 0.9 이상, 1.0 이상, 1.2 이상, 1.5 이상, 2 이상, 3 이상, 5 이상, 10 이상, 또는 20 이상인 경우를 들 수 있다. 상한은 제한은 없지만, 예를 들면 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 또는 10^6 이어도 된다. 추가하는 다중특이성 항원 결합 분자의 농도는 적절히 결정되지만, 바람직하게는, 예를 들면 0.01nM, 0.05nM, 0.1nM, 0.5nM, 또는 1nM, 바람직하게는 0.05nM 또는 0.1nM에서 측정한다.

[0493] 또한, GPC3_ERY22_rCE115의 세포에 대한 50% 증식 억제 농도(50% 증식 억제 농도(GPC3_ERY22_rCE115))와 비교한 값(세포 50% 증식 억제 농도/세포 50% 증식 억제 농도(GPC3_ERY22_rCE115))이 1.5 이하인 경우를 들 수 있다. 「세포 50% 증식 억제 농도/세포 50% 증식 억제 농도(GPC3_ERY22_rCE115)」의 값은, 바람직하게는 1.3 이하이고, 보다 바람직하게는 1.2 이하, 1.1 이하, 1.0 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 또는 0.5 이하이다. 하한에 제한은 없지만, 예를 들면 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} 이어도 된다. 구체적으로는 $10^{-6} \sim 1.5 \times 10^{-6}$ 이 바람직하고, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-2}$, 보다 바람직하게는 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 이다.

[0494] 또한, 인간 GPC3 및 인간 T 세포 수용체 복합체(예를 들면 인간 CD3 ε 쇄)에 대한 바람직한 구체적인 KD값에 대해서도, 상기에 나타낸 대로이다. 또한, 세포는, GPC3이 발현하고 있는 원하는 세포 또는 당해 세포를 포함하는 원하는 조직을 이용해도 되지만, 예를 들면 GPC3을 발현하는 인간 암세포주인 PC-10 또는 NCI-H446을 이용할 수 있다.

[0495] 그와 같은 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역과 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역의 조합으로서는, 예를 들면, 표 4에 기재된 항체 H쇄 가변 영역의 조합, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미-

노산 서열이 표 4에 기재된 항체 H쇄 가변 영역이 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 항체 H쇄 가변 영역의 조합, 또는 당해 가변 영역과 기능적으로 동등한 항체 H쇄 가변 영역의 조합을 들 수 있다. 여기에서 「기능적으로 동등」이란, 전술에 기재한 대로이다.

표 4

GPC3족/T 세포 수용체 복합체족	서열번호
H0000/hCE115HA	40/52
H0000/CE115HA251	40/500
H0000/CE115HA236	40/429
H0000/TR01H002	40/421
H0000/CE115HA122	40/426
H0610/rCE115H	215/424
H0610/TR01H040	215/103
H0610/TR01H061	215/122
H0610/TR01H068	215/129
H0610/TR01H071	215/132
GCH054/TR01H067	197/128
GCH094/TR01H082	211/142
GCH094/TR01H084	211/144
GCH065/TR01H084	206/144
GCH065/TR01H082	206/142
GCH094/TR01H109	211/164
GCH065/TR01H109	206/164
GCH094/TR01H113	211/168
GCH065/TR01H113	206/168

[0496]

[0497] 그와 같은 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역과 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역의 조합에 대해서, 바람직한 공통 L쇄로서는, 예를 들면, L0000, L0011, L0201, L0203, L0204, L0206, L0208, L0209, L0211, L0212, L0222, 또는 공통 L쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열이, 이들 공통 L쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 공통 L쇄를 들 수 있다. 구체적인 조합으로서는, 예를 들면, 표 5에 기재된 항체 H쇄 가변 영역 및 공통 L쇄의 조합, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열이 표 5에 기재된 항체 가변 영역 및 공통 L쇄가 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 동일한 CDR 서열을 갖는 항체 가변 영역의 조합, 또는 당해 가변 영역과 기능적으로 동등한 항체 H쇄 가변 영역 및 공통 L쇄의 조합을 들 수 있다. 여기에서 「기능적으로 동등」이란, 전술에 기재한 대로이다.

표 5

GPC3족/T 세포 수용체 복합체족/공통 L쇄	서열번호
H0610/rCE115H/L0000	215/424/53
H0610/TR01H040/L0000	215/103/53
H0610/TR01H040/L0201	215/103/299
H0610/TR01H040/L0203	215/103/301
H0610/TR01H040/L0204	215/103/302
H0610/TR01H040/L0206	215/103/304
H0610/TR01H040/L0208	215/103/306
H0610/TR01H040/L0209	215/103/307
H0610/TR01H040/L0211	215/103/309
H0610/TR01H061/L0000	215/122/53
H0610/TR01H068/L0000	215/129/53
H0610/TR01H071/L0000	215/132/53
GCH054/TR01H067/L0201	197/128/299
GCH054/TR01H067/L0212	197/128/310
GCH054/TR01H067/L0222	197/128/319
GCH054/TR01H067/L0000	197/128/53
GCH094/TR01H082/L0201	211/142/299
GCH094/TR01H082/L0011	211/142/223
GCH094/TR01H084/L0011	211/144/223
GCH065/TR01H084/L0011	206/144/223
GCH065/TR01H082/L0011	206/142/223
GCH094/TR01H109/L0011	211/164/223
GCH065/TR01H109/L0011	206/164/223
GCH094/TR01H113/L0011	211/168/223
GCH065/TR01H113/L0011	206/168/223

[0498]

[0499] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자에 포함되는 Fc 영역은, Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역인 한 특별히 제한되지 않지만, 본 발명의 바람직한 Fc 영역으로서는, 예를 들면, E22Hh의 Fc 영역 부분과 E22Hk의 Fc 영역 부분의 조합, E2702GsKsc의 Fc 영역 부분과 E2704sEpse의 Fc 영역 부분의 조합, E2702sKsc의 Fc 영역 부분과 E2704sEpse의 Fc 영역 부분의 조합을 들 수 있다.

[0500]

[0500] 본 발명의 바람직한 다중특이성 항원 결합 분자로서는, 글리피칸 3에 대한 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역과, CD3 ϵ 에 대한 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 갖는 이중특이성 항체를 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 이중특이성 항체인 GPC3_ERY22_rCE115와 비교하여, 세포상해 활성이 동등하거나 또는 그 이상인 것이 바람직하다. 그와 같은 이중특이성 항체로서는, 예를 들면, 표 13에 기재된 H쇄 및 L쇄를 갖는 이중특이성 항체, 또는 당해 항체가 결합하는 에피토프와 중복되는 에피토프에 결합하여, 전술한 Fc γ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 갖는 이중특이성 항체를 들 수 있다.

[0501]

[0501] 여기에서, 어떤 항체가 다른 항체와 중복되는 에피토프를 인식하는지 여부는, 양자의 에피토프에 대한 경합에 의해 확인할 수 있다. 항체간의 경합은, 경합 결합 어세이에 의해 평가할 수 있고, 그 수단으로서 효소 결합 면역 흡착 검정법(ELISA), 형광 에너지 전이 측정법(FRET)이나 형광 미량 측정 기술(FMAT(등록상표)) 등을 들 수 있다. 항원에 결합한 해당 항체의 양은, 중복되는 에피토프에 대한 결합에 대해서 경합하는 후보 경합 항체(피검 항체)의 결합능에 간접적으로 상관하고 있다. 즉, 중복되는 에피토프에 대한 피검 항체의 양이나 친화성이 커질수록, 해당 항체의 항원에 대한 결합량은 저하되고, 항원에 대한 피검 항체의 결합량은 증가한다. 구체적으로는, 항원에 대하여, 적당한 표지를 한 해당 항체와 평가해야 할 항체를 동시에 첨가하고, 표지를 이용해서 결합되어 있는 해당 항체를 검출한다. 항원에 결합한 해당 항체량은, 해당 항체를 미리 표지해 둠으로써, 용이하게 측정할 수 있다. 이 표지는 특별하게는 제한되지 않지만, 수법에 따른 표지 방법을 선택한다. 표지 방법은, 구체적으로는 형광 표지, 방사 표지, 효소 표지 등을 들 수 있다.

[0502]

[0502] 예를 들면, GPC3 또는 CD3 ϵ 을 고상화한 비드에 형광 표지한 해당 항체와, 비표지된 해당 항체 또는 피검 항체를 동시에 첨가하고, 표지된 해당 항체를 형광 미량 측정 기술에 의해 검출한다.

[0503]

[0503] 여기에서 말하는 「중복되는 에피토프에 결합하는 항체」란, 표지 해당 항체에 대해서, 비표지된 해당 항체의

결합에 의해 결합량을 50% 저하시키는 농도(IC_{50})에 대하여, 피검 항체가 비표지 해당 항체의 IC_{50} 의 통상 100배, 바람직하게는 80배, 더 바람직하게는 50배, 더 바람직하게는 30배, 보다 바람직하게는 10배 높은 농도로 적어도 50%, 표지 해당 항체의 결합량을 저하시킬 수 있는 항체이다.

[0504] 전술한 항체가 결합하는 에피토프와 중복되는 에피토프에 결합하는 항체의 항원 결합 부위를 갖는 다중특이성 항원 결합 분자는, 우수한 세포상해 활성을 얻는 것이 가능하다.

[0505] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 상기 재조합 항체의 제조 방법과 동일한 수법에 의해 제작된다.

[0506] 또한 본 발명은, 본 발명의 항원 결합 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 항원 결합 분자는, 임의의 발현 벡터에 편입시킬 수 있다. 발현 벡터로 적당한 숙주를 형질 전환하여, 항원 결합 분자의 발현 세포로 할 수 있다. 항원 결합 분자의 발현 세포를 배양하고, 배양 상청으로부터 발현 산물을 회수하면, 당해 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 항원 결합 분자를 취득할 수 있다. 즉 본 발명은, 본 발명의 항원 결합 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터, 당해 벡터를 유지하는 세포, 및 당해 세포를 배양하여 배양 상청으로부터 항원 결합 분자를 회수하는 것을 포함하는 항원 결합 분자의 제조 방법에 관한 것이다. 이들은 예를 들면, 상기 재조합 항체와 마찬가지의 수법에 의해 얻을 수 있다.

의약 조성물

[0508] 다른 관점에 있어서는, 본 발명은, (1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, (2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및 (3) $Fc\gamma$ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 당해 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 함유하는 세포상해를 유도하는 의약 조성물 관한 것이다. 본 발명의 의약 조성물은, 당해 세포상해, 특히 T 세포 의존적 세포상해를 유도하여, 당해 활성이 예방 또는 치료에 필요한 질환을 이환(罹患)하고 있는 대상 또는 재발할 가능성이 있는 대상에 투여되는 것이 바람직하다.

[0509] 또한, 본 발명에 있어서,

[0510] (1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인,

[0511] (2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및

[0512] (3) $Fc\gamma$ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 함유하는, 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제는, 당해 항원 결합 분자를 대상에 투여하는 공정을 포함하는 세포상해를 유도하는 방법, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제의 제조에 있어서의 당해 항원 결합 분자의 사용이라고 표현할 수도 있다.

[0513] 본 발명에 있어서, 「(1) 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, (2) T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인, 및 (3) $Fc\gamma$ 수용체에 대한 결합 활성이 저하되어 있는 Fc 영역을 포함하는 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 함유한다」란, 당해 항원 결합 분자를 주요한 활성 성분으로서 포함한다는 의미이며, 당해 항원 결합 분자의 함유율을 제한하는 것은 아니다.

[0514] 또한, 필요에 따라 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 마이크로캡슐(하이드록시메틸셀룰로스, 젤라틴, 폴리[메틸메타크릴산] 등의 마이크로캡슐)에 봉입되어, 콜로이드 드력 딜리버리 시스템(리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀션, 나노입자 및 나노캡슐 등)이 될 수 있다("Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980) 등 참조). 또, 약제를 서방성의 약제로 하는 방법도 공지이며, 당해 방법은 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자에 적용될 수 있다(J.Biomed.Mater.Res. (1981) 15, 267-277, Chemtech. (1982) 12, 98-105, 미국 특허 제3773719호, 유럽 특허공개공보 EP58481호 · EP133988호, Biopolymers (1983) 22, 547-556).

[0515] 본 발명의 의약 조성물, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제는, 경구, 비경구 투여 중 어느 하나에 의해 환자에게 투여할 수 있다. 바람직하게는 비경구 투여이다. 이러한 투여 방법으로서는 구체적으로는, 주사 투여, 경비 투여, 경폐 투여, 경피 투여 등을 들 수 있다. 주사 투여로서는, 예를 들면, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등을 들 수 있다. 예를 들면 주사 투여에 의해 본 발명의 의약 조성물, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제를 전신 또는 국부적으로 투여할 수 있다. 또한, 환자의 연령, 증상에 따라

적절히 투여 방법을 선택할 수 있다. 투여량으로서는, 예를 들면, 1회의 투여에 대해 체중 1kg당 0.0001mg 내지 1000mg의 범위에서 투여량을 선택할 수 있다. 또는, 예를 들면, 환자당 0.001mg/body 내지 100000mg/body의 범위에서 투여량을 선택할 수 있다. 그러나, 본 발명의 의약 조성물, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제는 이들 투여량으로 제한되는 것은 아니다.

[0516] 본 발명의 의약 조성물, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제는, 통상적 방법에 따라 제제화할 수 있고 (예를 들면, Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A), 의약적으로 허용되는 담체나 첨가물을 함께 포함하는 것이어도 된다. 예를 들면 계면활성제, 부형제, 착색료, 착향료, 보존료, 안정제, 완충제, 혼탁제, 등장화제, 결합제, 봉괴제, 활택제, 유동성 촉진제, 교미제 등을 들 수 있다. 또 이들로 제한되지 않고, 기타 상용의 담체를 적절히 사용할 수 있다. 구체적으로는, 경질 무수 규산, 유당, 결정셀룰로스, 만니톨, 전분, 카멜로스칼슘, 카멜로스나트륨, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트, 폴리바이닐파롤리돈, 젤라틴, 중쇄 지방산 트라이글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 백당, 카복시메틸셀룰로스, 콘스타치, 무기 염류 등을 담체로서 들 수 있다.

[0517] 또한, 본 발명은, 글리피칸 3 항원을 발현하는 세포와 당해 항원에 결합하는 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자를 접촉시키는 것에 의해 당해 항원의 발현 세포, 또는 당해 발현 세포를 포함하는 종양 조직에 상해를 야기하는 방법, 또는 해당 세포 또는 종양 조직의 증식을 억제하는 방법을 제공한다. 당해 항원에 결합하는 다중 특이성 항원 결합 분자는, 본 발명의 세포상해 유도제 및 세포 증식 억제제에 함유되는 당해 항원에 결합하는 본 발명의 항원 결합 분자로서 전술한 대로이다. 당해 항원에 결합하는 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 결합하는 세포는, 당해 항원이 발현하고 있는 세포이면 특별히 한정되지 않는다.

[0518] 본 발명에 있어서 「접촉」은, 예를 들면, 시험관 내에서 배양하고 있는 GPC3 항원 발현 세포의 배양액에, 당해 항원에 결합하는 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자를 첨가하는 것에 의해 행해진다. 이 경우에 있어서, 첨가되는 항원 결합 분자의 형상으로서는, 용액 또는 동결 건조 등에 의해 얻어지는 고체 등의 형상이 적절히 사용될 수 있다. 수용액으로서 첨가되는 경우에 있어서는 순수하게 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자만을 함유하는 수용액일 수 있고, 예를 들면 상기 기재의 계면활성제, 부형제, 착색료, 착향료, 보존료, 안정제, 완충제, 혼탁제, 등장화제, 결합제, 봉괴제, 활택제, 유동성 촉진제, 교미제 등을 포함하는 용액일 수도 있다. 첨가하는 농도는 특별히 한정되지 않지만, 배양액 중의 최종 농도로서, 바람직하게는 1pg/ml 내지 1g/ml의 범위이고, 보다 바람직하게는 1ng/ml 내지 1mg/ml이며, 더 바람직하게는 1μg/ml 내지 1mg/ml가 적합하게 사용될 수 있다.

[0519] 또한 본 발명에 있어서 「접촉」은 나아가, 다른 태양에서는, GPC3 항원의 발현 세포를 체내에 이식한 비인간 동물이나, 내재적으로 당해 항원을 발현하는 세포를 갖는 동물에 투여하는 것에 의해서도 행해진다. 투여 방법은 경구, 비경구 투여 중 어느 하나에 의해 실시할 수 있다. 특히 바람직하게는 비경구 투여에 의한 투여 방법이며, 이러한 투여 방법으로서는 구체적으로는, 주사 투여, 경비 투여, 경폐 투여, 경피 투여 등을 들 수 있다. 주사 투여로서는, 예를 들면, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등을 들 수 있다. 예를 들면 주사 투여에 의해 본 발명의 의약 조성물, 또는 세포상해 유도제 및 세포 증식 저해제를 전신 또는 국부적으로 투여할 수 있다. 또한, 피험 동물의 연령, 증상에 따라 적절히 투여 방법을 선택할 수 있다. 수용액으로서 투여되는 경우에 있어서는 순수하게 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자만을 함유하는 수용액이어도 되고, 예를 들면 상기 기재의 계면활성제, 부형제, 착색료, 착향료, 보존료, 안정제, 완충제, 혼탁제, 등장화제, 결합제, 봉괴제, 활택제, 유동성 촉진제, 교미제 등을 포함하는 용액이어도 된다. 투여량으로서는, 예를 들면, 1회의 투여에 대해 체중 1kg당 0.0001mg 내지 1000mg의 범위에서 투여량을 선택할 수 있다. 또는, 예를 들면, 환자당 0.001 내지 100000mg/body의 범위에서 투여량을 선택할 수 있다. 그러나, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 투여량은 이들 투여량으로 제한되는 것은 아니다.

[0520] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 접촉에 의해 당해 항원 결합 분자를 구성하는 글리피칸 3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 갖는 도메인이 결합하는 글리피칸 3 항원을 발현하는 세포에 야기된 세포상해를 평가 또는 측정하는 방법으로서, 이하의 방법이 적합하게 사용된다. 시험관 내에 있어서 해당 세포상해 활성을 평가 또는 측정하는 방법으로서는, 세포상해성 T 세포 활성 등의 측정법을 예로 들 수 있다. 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 T 세포성 상해 활성을 갖는지 여부는 공지의 방법에 의해 측정할 수 있다(예를 들면, Current protocols in Immunology, Chapter 7. Immunologic studies in humans, Editor, John E, Coligan et al., John Wiley & Sons, Inc., (1993) 등). 활성의 측정에 있어서는, 글리피칸 3과는 상이한 항원이고 시험에 사용하는 세포가 발현하고 있지 않은 항원에 결합하는 항원 결합 분자를, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와

마찬가지로 대조로서 사용하여, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 대조로서 사용된 항원 결합 분자보다도 강한 세포상해 활성을 나타내는 것에 의해 활성이 판정될 수 있다.

[0521] 또한, 생체 내에서 세포상해 활성을 평가 또는 측정하기 위해서, 예를 들면 글리피칸 3 항원을 발현하는 세포를, 비인간 피험 동물의 피내 또는 피하에 이식 후, 당일 또는 익일부터 매일 또는 수일 간격으로 피험 항원 결합 분자를 정맥 또는 복강내에 투여한다. 종양의 크기를 경일적으로 측정하는 것에 의해 당해 종양의 크기의 변화의 차이가 세포상해 활성이라고 규정될 수 있다. 시험관 내에서의 평가와 마찬가지로 대조가 되는 항원 결합 분자가 투여되고, 본 발명의 항원 결합 분자의 투여군에 있어서의 종양의 크기가 대조 항원 결합 분자의 투여군에 있어서의 종양의 크기보다도 유의하게 작은 것이 세포상해 활성을 갖는다고 판정될 수 있다.

[0522] 글리피칸 3 항원을 발현하는 세포의 증식에 대한 억제 효과를 평가 또는 측정하는 방법으로서는, 아이소토프 라벨링한 thymidine의 세포로의 흡수 측정이나 MTT법이 적합하게 이용된다. 또한, 생체 내에서 세포 증식 억제 활성을 평가 또는 측정하는 방법으로서, 상기 기재의 생체 내에 있어서 세포상해 활성을 평가 또는 측정하는 방법과 동일한 방법을 적합하게 이용할 수 있다.

[0523] 또한 본 발명은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자 또는 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자를 포함하는, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 키트를 제공한다. 해당 키트에는, 기타, 약학적으로 허용되는 담체, 매체, 사용 방법을 기재한 지시서 등을 패키징해 둘 수 있다.

[0524] 또한 본 발명은, 본 발명의 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자 또는 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 다중특이성 항원 결합 분자에 관한 것이다.

[0525] 또한 본 발명은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 GPC3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 포함하는, GPC3 결합 활성을 갖는 분자에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 해당 분자에 포함되는 H쇄 및 L쇄의 각각 3개의 CDR(합계 6개의 CDR)을 포함하는 각각 H쇄 및 L쇄의 항체 가변 영역을 포함하고, GPC3 결합 활성을 갖는 분자에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인을 포함하는, T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 분자에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 해당 분자에 포함되는 H쇄 및 L쇄의 각각 3개의 CDR(합계 6개의 CDR)을 포함하는 각각 H쇄 및 L쇄의 항체 가변 영역을 포함하고, T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 분자에 관한 것이다. 이들 분자는 항체여도 되고, 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 폴리펩타이드여도 된다. 또한 본 발명은, 이들 분자와 중복 또는 경합하는 에피토프에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 폴리펩타이드로서는, scFv, 단쇄 항체(single chain antibody), Fv, scFv2(single chain Fv 2), Fab 및 F(ab')2 등을 적합하게 들 수 있다. 또한 이들 분자는, 다중특이성(이중특이성)이 아니어도 되고, GPC3 또는 T 세포 수용체 복합체(예를 들면 CD3 ε 쇄) 중 어느 쪽에 밖에 결합하지 않아도 된다.

[0526] 이들 분자에는, 본원 명세서의 실시예에 있어서 구체적으로 예시되어 있는 다중특이성 항원 결합 분자의 GPC3 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인(GPC3 결합 활성을 갖는 H쇄 가변 영역 및 공통 L쇄 가변 영역을 포함한다)을 포함하는 분자나, 본원 명세서의 실시예에 있어서 예시되어 있는 다중특이성 항원 결합 분자의 T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 항체 가변 영역을 포함하는 도메인(T 세포 수용체 복합체 결합 활성을 갖는 H쇄 가변 영역 및 공통 L쇄 가변 영역을 포함한다)을 포함하는 분자가 포함되는 것 외, 그들 분자에 포함되는 H쇄 및 L쇄의 각각 3개의 CDR(합계 6개의 CDR)을 포함하고, 동일한 항원 단백질(GPC3 또는 T 세포 수용체 복합체)에 결합하는 활성을 갖는 분자가 포함된다.

[0527] 이들 분자는, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 CDR이 공통되기 때문에, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 중복되는 에피토프에 결합하는 것이 기대된다. 따라서, 이들 분자는, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 공존시키는 것에 의해, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 경합시킬 수 있다. 이에 의해, 예를 들면 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 활성(항원 결합 활성이나, 세포상해 활성, 항종양 활성 등)을 억제하기 위한 조절제로서 사용할 수 있다. 또한, 미리 이 분자를 표적 단백질(GPC3 또는 T 세포 수용체 복합체)에 결합시켜 두고, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 첨가되었을 때에 경합에 의해 유리되어 오는 분자를 검출하는 것에 의해, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 표적 단백질에 결합한 것을 검출하기 위한 검출제로서 유용하다. 이때, 이들 분자는, 적절히 형광 물질 등으로 표지해도 된다. 또는 이들 분자는, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 중복되는 에피토프에 결합하는 새로운 항체를 스크리닝하기 위해서도 유용하다. 전술한 대로, 미리 이 분자를 표적 단백질(GPC3 또는 T 세포 수용체 복합체)에 결합시켜 두고, 피험 항체를 첨가함으로써, 결합해 있던 분자가 유리되어 오면, 그 피험 항체는, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와 중복되

는 에피토프로 하는 항체의 후보가 된다. 이에 의해, 새로운 다중특이성 항원 결합 분자를 효율적으로 스크리닝하는 것이 가능해진다.

[0528] 이들 분자에 있어서의 H쇄 가변 영역 및 L쇄 가변 영역의 CDR의 구체적인 조합은, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 각 CDR의 조합으로서 본 명세서에 예시한 것을 그대로 사용할 수 있다. 이들 분자의 항원 친화성 (KD값)은, 바람직하게는 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 KD값으로서 본 명세서에 예시한 값인 것이 바람직하지만, 그것에 한정되지 않는다.

[0529] 또한 본 발명은, 이들 분자를 코딩하는 핵산, 해당 핵산이 도입된 벡터, 해당 핵산 또는 해당 벡터를 포함하는 세포, 해당 세포를 배양하는 것에 의해 해당 분자를 제조하는 방법, 및 해당 방법에 의해 제조된 분자에도 관한 것이다.

[0530] 한편, 본 명세서에 있어서 인용된 모든 선행 기술 문헌은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

실시예

[0532] 이하에 실시예에 의해 본 발명을 보다 상세하게 설명하지만, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0533] [실시예 1] GPC3_ERY22_rCE115의 제작과 세포상해 활성의 측정

[0534] (1-1) GPC3_ERY22_rCE115의 제작

[0535] 암항원(GPC3)에 대한 IgG를 기본 골격으로 하고, 다른 쪽의 Fab를 CD3 epsilon에 대한 결합 도메인으로 바꿔 놓은 형태의 분자가 제작되었다. 이때, 기본 골격으로 하는 IgG의 Fc로서는, FcgR(Fc γ 수용체)에 대한 결합성이 감약된 사일런트형 Fc가 이용되었다. GPC3에 대한 결합 도메인으로서, 항GPC3 항체 H0000(서열번호: 40)/GL4 (서열번호: 41)가 이용되었다. 또한 CD3에 대한 결합 도메인으로서, 항CD3 항체 rCE115H/rCE115L(서열번호: 42/서열번호: 43)이 이용되었다.

[0536] 항체 H쇄 정상 영역으로서, IgG1의 C 말단의 Gly 및 Lys를 제거한 G1d를 사용하고, 그것을 H0000/GL4 및 rCE115H/rCE115L과 조합하여 사용했다. 한편, 항체 H쇄 정상 영역의 명칭을 H1로 한 경우, 가변 영역에 H0000을 가지는 항체의 H쇄에 대응하는 서열은 H0000-H1과 같이 나타냈다. 여기에서, 아미노산의 개변을 나타내는 경우에는, D356K와 같이 나타냈다. 최초의 알파벳(D356K의 D에 해당)은 개변 전의 아미노산 잔기를 1문자 표기로 나타낸 경우의 알파벳을 의미하고, 그것에 이어지는 숫자(D356K의 356에 해당)는 그 개변 개소의 EU 넘버링을 의미하며, 마지막 알파벳(D356K의 K에 해당)은 개변 후의 아미노산 잔기를 1문자 표기로 나타낸 경우의 알파벳을 의미한다. IgG1의 C 말단의 Gly 및 Lys를 제거한 G1dh(서열번호: 44), G1dh에 L234A/L235A/Y349C/T366W의 변이를 도입한 ERY22_Hk(서열번호: 45), G1dh에 L234A/L235A/D356C/T366S/L368A/Y407V의 변이를 도입한 ERY22_Hh(서열번호: 46)를 참고 실시예 1의 방법에 따라 조제했다. 각각의 H쇄에 도입한 L234A 및 L235A의 변이는, FcgR(Fc γ 수용체)에 대한 결합성을 감약하기 위해, 또한 Y349C/T366W 및 D356C/T366S/L368A/Y407V의 변이는, 2개의 H쇄로 이루어지는 혼테로이랑화 항체를 산생할 때에, 각 H쇄의 혼테로이드를 효율적으로 형성시키기 위해서 도입했다.

[0537] GPC3에 대한 Fab의 VH 도메인과 VL 도메인을 바꿔 놓은 혼테로이랑화 항체 GPC3_ERY22_rCE115(도 1a)가 참고 실시예 1에 따라 제작되었다.

[0538] 즉, 상기한 방법과 마찬가지의 적절한 서열을 부가한 프라이머를 이용한 PCR법 등의 당업자에게 공지인 방법에 의해, GL4-ERY22_Hk(서열번호: 47), H0000-ERY22_L(서열번호: 48), rCE115H-ERY22_Hh(서열번호: 49), rCE115L-k0(서열번호: 50)을 각각 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 삽입된 일련의 발현 벡터가 제작되었다.

[0539] 이하에 나타내는 조합의 발현 벡터가 FreeStyle293-F 세포에 도입되어, 각 목적 분자를 일과성으로 발현시켰다.

[0540] 목적 분자: GPC3_ERY22_rCE115

[0541] 발현 벡터에 삽입된 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 폴리펩타이드: GL4-ERY22_Hk, H0000-ERY22_L, rCE115H-ERY22_Hh, rCE115L-k0

[0542] (1-2) GPC3_ERY22_rCE115의 정제

[0543] 얻어진 배양 상청이 Anti FLAG M2 컬럼(Sigma사)에 첨가되고, 당해 컬럼의 세정 후, 0.1mg/mL FLAG 펩타이드 (Sigma사)에 의한 용출이 실시되었다. 목적 분자를 포함하는 분획이 HisTrap HP 컬럼(GE Healthcare사)에 첨가

되고, 당해 컬럼의 세정 후, 이미다졸의 농도 구배에 의한 용출이 실시되었다. 목적 분자를 포함하는 분획이 한와 여과에 의해 농축된 후, 당해 분획이 Superdex 200 컬럼(GE Healthcare사)에 첨가되고, 용출액의 단량체 분획만을 회수하는 것에 의해 정제된 각 목적 분자가 얻어졌다.

[0544] (1-3) 인간 말초혈 단핵구를 이용한 GPC3_ERY22_rCE115의 세포상해 활성의 측정

[0545] GPC3_ERY22_rCE115에 대하여 *in vitro*의 세포상해 활성이 조사되었다.

[0546] (1-3-1) 인간 말초혈 단핵구(PBMC) 용액의 조제

[0547] 1,000단위/mL의 혜파린 용액(노보·혜파린주 5천 단위, 노보·노디스크사)을 미리 100 μL 주입한 주사기를 이용하여, 건강한 정상인 지원자(성인)로부터 말초혈 50mL가 채취되었다. PBS(-)로 2배 희석한 후에 4등분된 말초혈이, 15mL의 Ficoll-Paque PLUS를 미리 주입하여 원심 조작이 행해진 Leucosep 램프구 분리관(Cat. No. 227290, Greiner bio-one사)에 가해졌다. 당해 분리관의 원심 분리(2,150rpm, 10분간, 실온) 후, 단핵구 분획 층이 분취되었다. 10% FBS를 포함하는 Dulbecco's Modified Eagle's Medium(SIGMA사, 이하 10% FBS/D-MEM)으로 1회 단핵구 분획의 세포가 세정된 후, 당해 세포는 10% FBS/D-MEM을 이용하여 그 세포 밀도가 4×10^6 /mL로 조제되었다. 이와 같이 조제된 세포 용액이 인간 PBMC 용액으로서 이후의 시험에 이용되었다.

[0548] (1-3-2) 세포상해 활성의 측정

[0549] 세포상해 활성은 xCELLigence 리얼타임 셀 애널라이저(로슈·다이어그노스틱스사)를 이용한 세포 증식 억제율로 평가되었다. 표적 세포에는 인간 GPC3을 발현하고 있는 NCI-H446 인간 암세포주 또는 PC-10 인간 암세포주가 이용되었다. NCI-H446 또는 PC-10을 디쉬로부터 박리하고, 1×10^4 cells/well이 되도록 E-Plate 96(로슈·다이어그노스틱스사) 플레이트에 100 μL/well로 뿐리고, xCELLigence 리얼타임 셀 애널라이저를 이용하여 생세포의 측정이 개시되었다. 익일 xCELLigence 리얼타임 셀 애널라이저로부터 플레이트를 취출하고, 당해 플레이트에 각 농도(0.004, 0.04, 0.4, 4, 40nM)로 조제한 각 항체 50 μL가 첨가되었다. 실온에서 15분간 반응시킨 후에 (1-2)에서 조제된 인간 PBMC 용액 50 μL(2×10^5 cells/well)가 가해지고, xCELLigence 리얼타임 셀 애널라이저에 당해 플레이트를 재세팅하는 것에 의해, 생세포의 측정이 개시되었다. 반응은 5% 탄산 가스, 37°C 조건하에서 행해지고, 인간 PBMC 첨가 72시간 후의 Cell Index값으로부터, 아래 식에 의해 세포 증식 억제율(%)이 구해졌다. 한편, 계산에 이용한 Cell Index값은 항체 첨가 직전의 Cell Index값이 1이 되도록 노멀라이징한 후의 수치가 이용되었다.

[0550] 세포 증식 억제율(%) = $(A-B) \times 100 / (A-1)$

[0551] A는 항체를 첨가하고 있지 않은 웰에 있어서의 Cell Index값의 평균값(표적 세포와 인간 PBMC만), B는 각 웰에 있어서의 Cell Index값의 평균값을 나타낸다. 시험은 triplicate로 행해졌다.

[0552] 인간 혈액으로부터 조제한 PBMC(Peripheral Blood Mononuclear Cell)를 이펙터 세포로 해서, GPC3_ERY22_rCE115의 세포상해 활성을 측정한 바, 극히 강한 활성이 확인되었다(도 2).

[0553] [실시예 2] 항CD3 항체 rCE115의 H체의 인간화, 및 공통 L체화

[0554] (2-1) rCE115 인간화 H체 가변 영역 hCE115HA의 디자인

[0555] 항CD3 항체 rCE115의 H체 가변 영역(서열번호: 42)의 인간화가 실시되었다. CDR, FR의 결정은 Kabat의 정의(Kabat 넘버링)에 따랐다.

[0556] 처음에, 데이터베이스상의 인간 항체 가변 영역 서열과 rCE115 래트 가변 영역 서열을 비교하는 것에 의해, 인간 FR 서열이 선택되었다. 데이터베이스로서, IMGT Database(<http://www.imgt.org/>) 및 NCBI GenBank(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)가 이용되었다. rCE115 가변 영역의 H체의 CDR 서열을, 선택한 인간 FR 서열과 연결하는 것에 의해, 인간화 H체 가변 영역 서열이 디자인되었다. 이것이 인간화 H체 가변 영역 서열 hCE115HL(서열번호: 51)이 되었다.

[0557] 선택된 인간 H체 FR3의 서열에 있어서, Kabat 넘버링으로 표시되는 93번의 아미노산 잔기는 A1a이지만, rCE115 가변 영역 서열의 아미노산 잔기는 Arg이다. 래트 및 인간의 germline 서열의 데이터베이스 IMGT Database(<http://www.imgt.org/>)로부터, 해당 부위에 Arg가 포함되어 있는 서열은 적다는 것이 확인되었다. 또한, Kabat 넘버링으로 표시되는 94번의 아미노산 잔기는 upper core를 형성하여 항체 구조의 안정화에 기여한다는 것이 보고되어 있다(Ewert 등(Methods. 2004 Oct;34(2):184-99)). 이들 정보로부터, H체 FR3의 Kabat 93

번, 94번의 아미노산 잔기가 rCE115 가변 영역 서열에 존재하는 잔기로 치환된 인간화 H쇄 가변 영역 서열이 새롭게 디자인되었다. 이것이 인간화 H쇄 가변 영역 서열 hCE115HA(서열번호: 52)가 되었다.

[0558] (2-2) 항CD3 항체 rCE115와 항GPC3 항체의 공통 L쇄 L0000의 디자인

[0559] 항CD3 항체 rCE115의 L쇄 가변 영역 rCE115L(서열번호: 43)과 항GPC3 항체의 L쇄 가변 영역 GL4(서열번호: 41)의 FR/CDR 셀플링이 실시되었다.

[0560] L쇄 FR 서열로서, GL4의 FR 서열이 선택되었다. L쇄 CDR2는 rCE115L과 GL4에서 동일했다. L쇄 CDR1은 GL4, L쇄 CDR3은 rCE115L의 CDR 서열로부터 각각 선택되었다. 또, 선택된 L쇄 CDR3의 Kabat 94번의 아미노산 잔기 Asp가 GL4에 존재하는 잔기 Val로 치환된 L쇄 CDR3이 새롭게 디자인되었다.

[0561] 상기에서 선택한 FR과 CDR을 연결하는 것에 의해, 인간화 L쇄 가변 영역 서열이 디자인되었다. 이것이 인간화 L쇄 가변 영역 서열 L0000(서열번호: 53)이 되었다.

[0562] (2-3) 인간 GPC3에 대한 친화성의 평가

[0563] L쇄 가변 영역으로서, GL4(서열번호: 41)와 L0000(서열번호: 53)을 이용했을 때의 인간 GPC3에 대한 결합 활성을 평가했다. 분자형은, knobs-into-hole에 의해 헤테로화된 인간 IgG1의 Fc 영역에 1개의 Fab를 가지는 1-arm 항체로 실시했다. 항GPC3 항체의 H쇄 가변 영역은 H0000(서열번호: 40)을 이용했다.

[0564] 항GPC3 항체의 항원에 대한 친화성과 결합 속도 상수를, BiacoreTM-T200(GE헬스케어 · 재팬)에 의한 표면 플라스몬 공명 어세이의 multi-cycle kinetics법에 의해 측정했다. 런닝 버퍼에는 HBS-EP+(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하고, 아민 커플링 키트(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하여, Protein A/G를 CM5칩(카복시메틸렉스트란 피복칩)에 공유 결합시켰다. 각 항GPC3 항체는 Protein A/G에 약 100RU 포착되도록 조제했다. 애널라이트로서 이용한 인간 GPC3은 HBS-EP+를 이용하여 8, 16, 32, 64, 128nM로 조제했다. 측정은 우선 항체 용액을 Protein A/G에 포착시키고, 더욱이 유속 30 μL/min에서 인간 GPC3 용액을 3min 인젝션함으로써 반응시키고, 그 후 HBS-EP+로 전환하여 15min 해리상을 측정했다. 해리상의 측정 종료 후, 10mM Gly-HCl, pH 1.5로 세정하여, 센서칩을 재생했다. 농도 0의 측정은 마찬가지로 항체 용액을 Protein A/G에 포착시키고, HBS-EP+를 3min 인젝션함으로써 반응시키고, 그 후 HBS-EP+로 전환하여 15min 해리상을 측정했다. 해리상의 측정 종료 후, 10mM Gly-HCl, pH 1.5로 세정하여, 센서칩을 재생했다. 얻어진 센서그램으로부터, Biacore 전용의 데이터 해석 소프트웨어인 Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0을 이용해 속도론적인 해석을 행하여, 결합 속도 상수(ka), 해리 속도 상수(kd) 및 속도 상수비를 산출했다. 결과를 표 6에 나타냈다.

표 6

가변 영역		인간 GPC3에 대한 친화성		
H쇄 가변 영역	L쇄 가변 영역	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)
H0000	GL4	4.2x10 ⁻⁹	4.3x10 ⁵	1.8x10 ⁻³
H0000	L0000	3.6x10 ⁻⁸	3.0x10 ⁵	1.1x10 ⁻²

[0565] [0566] (2-4) 인간 CD3에 대한 친화성의 평가

[0567] H쇄 가변 영역으로서 hCE115HA(서열번호: 52), L쇄 가변 영역으로서 L0000(서열번호: 53)을 이용했을 때의 인간 CD3에 대한 결합 활성을 평가했다. 분자형은, knobs-into-hole에 의해 헤테로화한 인간 IgG1의 Fc 영역에 1개의 Fab를 가지는 1-arm 항체로 실시했다.

[0568] 항CD3 항체의 항원에 대한 친화성과 결합 속도 상수를, BiacoreTM-T200(GE헬스케어 · 재팬)에 의한 표면 플라스몬 공명 어세이의 single-cycle kinetics법에 의해 측정했다. 런닝 버퍼에는 HBS-EP+(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하고, 아민 커플링 키트(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하여, 인간 CD3을 CM4칩(카복시메틸렉스트란 피복칩)에 공유 결합시켰다. 애널라이트로서 이용한 항CD3 항체는 HBS-EP+를 이용하여 5, 20 μg/mL로 조제했다. 측정은 우선 유속 20 μL/min에서, 5, 20 μg/mL의 항CD3 항체 용액을 각 3min씩 연속해서 인젝션함으로써 반응시키고, 그 후 HBS-EP+로 전환하여 3min 해리상을 측정했다. 해리상의 측정 종료 후, 10mM Gly-HCl, pH 1.5로 세정하여, 센서칩을 재생했다. 농도 0의 측정은, HBS-EP+를 각 3min씩 2회 연속해서 인젝션함으로써 반응시키고, 그 후

HBS-EP+로 전환하여 3min 해리상을 측정했다. 해리상의 측정 종료 후, 10mM Gly-HCl, pH 1.5로 세정하여, 센서칩을 재생했다. 얻어진 센서그램으로부터, Biacore 전용의 데이터 해석 소프트웨어인 Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0을 이용해 속도론적인 해석을 행하여, 결합 속도 상수(k_a), 해리 속도 상수(k_d) 및 속도 상수비를 산출했다. 결과를 표 7에 나타냈다.

표 7

가변 영역		인간 CD3에 대한 친화성		
H쇄 가변 영역	L쇄 가변 영역	KD (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)
rCE115H	rCE115L	1.0×10^{-7}	5.9×10^4	6.0×10^{-3}
hCE115HA	L0000	1.2×10^{-7}	1.9×10^5	2.3×10^{-2}

[0569]

[0570] (2-5) GPC3_ERY27_hCE115의 제작

암항원(GPC3)에 대한 IgG4를 기본 골격으로 하여, 다른 쪽의 Fab의 H쇄 가변 영역을 CD3 epsilon에 대한 결합 도메인으로 바꾸고, L쇄는 양쪽의 Fab로 공통되게 한 형태의 ERY27 분자(도 1b)가 제작되었다. 이때, 기본 골격으로 하는 IgG4의 Fc로서는, FcgR(Fc gamma 수용체)에 대한 결합성이 감약된 사일런트형 Fc가 이용되었다. GPC3에 대한 결합 도메인의 H쇄 가변 영역은 H0000(서열번호: 40), CD3에 대한 결합 도메인의 H쇄 가변 영역은 hCE115HA(서열번호: 52)가 이용되었다. 또한, L쇄 가변 영역은 L0000(서열번호: 53)을 이용했다. 각각의 H쇄에 도입한 D356K 및 K439E의 변이는, 2개의 H쇄로 이루어지는 헤테로이량화 항체를 산생할 때에, 각 H쇄의 헤테로체를 효율적으로 형성시키기 위해서 도입했다(WO2006/106905). H435R은 Protein A에 대한 결합을 방해하는 개변이며, 헤테로체와 호모체를 효율적으로 분리하기 위해서 도입했다(WO/2011/078332).

[0572] 공자의 방법에 의해, H0000-ERY27_HK(서열번호: 54), hCE115HA-ERY27_HE(서열번호: 55), L0000-k0(서열번호: 56)을 각각 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 삽입된 일련의 발현 벡터가 제작되었다.

[0573] 이하에 나타내는 조합의 발현 벡터가 FreeStyle293-F 세포에 도입되어, 각 목적 분자를 일과성으로 발현시켰다.

[0574] 목적 분자: GPC3_ERY27_hCE115

[0575] 발현 벡터에 삽입된 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 폴리펩타이드: H0000-ERY27_HK, hCE115HA-ERY27_HE, L0000-k0

[0576] (2-6) GPC3_ERY27_hCE115의 정제

[0577] 실시예 1-2에 기재된 방법으로 각 목적 분자가 정제되었다.

[0578] (2-7) 인간 말초혈 단핵구를 이용한 세포상해 활성의 측정

[0579] (2-7-1) 인간 말초혈 단핵구(PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell) 용액의 조제

[0580] 실시예 1-3-1에 기재된 방법으로 조제되었다.

[0581] (2-7-2) 세포상해 활성의 측정

[0582] 실시예 1-3-2에 기재된 방법으로 측정되었다.

[0583] 인간 혈액으로부터 조제한 PBMC를 이펙터 세포로 해서, GPC3_ERY27_hCE115의 세포상해 활성을 측정한 바, rCE115의 H쇄의 인간화, 및 공통 L쇄화에 의해 활성의 저하가 확인되었다(도 2).

[0584] [실시예 3] 각종 성질의 개선을 목적으로 한 인간화 이중특이성 항체 개변체의 제작과 평가

[0585] 실시예 2에서 얻어진 인간화 항인간 CD3 epsilon 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체 GPC3_ERY27_hCE115(서열번호 54, 55, 56)의 T 세포 의존적 세포상해 활성은 GPC3_ERY22_rCE115(서열번호 47, 48, 49, 50)의 T 세포 의존적 세포상해 활성보다도 낮다. 이는 인간화 및 L쇄 공통화에 의해 GPC3 및 CD3 epsilon 쇄에 대한 친화성이 감약된 것이 원인이라고 생각되었다. 독립된 서열을 가지는 GPC3 및 CD3 epsilon 쇄 항원에 대하여, 공통 항체 L쇄를 이용하여 양 항원에 대한 친화성을 향상시키고, T 세포 의존적 세포상해 활성을 증강시킨 인간화 이중특이성 항체의 보고는 지금까지 없다. 따라서, GPC3_ERY22_rCE115와 동등하거나 또는 그 이상의 약효를 나타내는 인간화 항체 이중특

이성을 취득하는 것은 곤란하다고 생각되었다.

- [0586] 이와 같은 상황 중, 본 출원자 등은 당업자 공지의 방법, 즉 인간 GPC3 및 인간 CD3 ε 쇄 양 항원에 대한 항체 유전자의 아미노산 잔기의 망라적 치환체를 제작하여 각종 스크리닝 평가를 실시하는 것에 의해, 인간 GPC3 및 인간 CD3 ε 쇄에 대한 친화성이 개변된 인간화 이중특이성 개변 항체를 제작했다. 또한, 마찬가지의 수법에 의해, 물리화학적 성질이 개변된 인간화 이중특이성 개변 항체를 제작했다. 또, 친화성 및 물리화학적 성질을 변화시키기 위한 효과적인 아미노산 잔기 치환을 조합함으로써 인간화 전의 GPC3_ERY22_rCE115의 T 세포 의존적 세포상해 활성과 동등하거나 또는 그 이상의 TDCC 활성을 가지는 최적화 이중특이성 항체를 제작했다.
- [0587] 인간화 이중특이성 항체의 최적화에 있어서의 점변이 도입, 항체 발현 정제, 항원 친화성 측정, T 세포 의존적 세포상해 활성 측정은 실시예 1, 2와 마찬가지의 수법으로 실시했다. CDR, FR의 결정은 Kabat의 정의(Kabat 넘버링)에 따랐다.
- [0588] 한편, 목적에 따라, 항체 H쇄 정상 영역으로서 다음의 것을 사용했다(번호는 EU 넘버링). 인간 IgG1에 대하여 L234A/L235A/N297A/D356C/T366S/L368A/Y407V/G446 결손/K447 결손 변이를 도입한 E22Hh(서열번호 57), 인간 IgG1에 대하여 L234A/L235A/N297A/Y349C/T366W/G446 결손/K447 결손 변이 및 118의 직전에 Ser-Ser 삽입 변이를 도입한 E22Hk(서열번호 58), 인간 IgG1에 대하여 D356C/T366S/L368A/Y407V/G446 결손/K447 결손 변이를 도입한 G1dh, 인간 IgG1에 대하여 118-215 결손 변이 및 C220S/Y349C/T366W/H435R 변이를 도입한 none-Hi-Kn010G3, 인간 IgG4에 대하여 L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/H435R/L445P/G446 결손/K447 결손 변이를 도입한 E2702GsKsc(서열번호 60), 인간 IgG4에 대하여 K196Q/L235R/S239K/N297A/R409K/K439E/L445P/G446 결손/K447 결손 변이를 도입한 E2704sEpsc(서열번호 61), 인간 IgG4에 대하여 L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/L445P/G446 결손/K447 결손 변이를 도입한 E2702sKsc(서열번호 62)를 사용했다. 또한, 항체 L쇄 정상 영역으로서, 인간 κ 쇄의 k0(서열번호 63), 인간 κ 쇄에 대하여 R108A/T109S 변이를 도입한 E22L(서열번호 432)을 사용했다.
- [0589] EU 넘버링 356번째의 Asp를 Cys로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 366번째의 The를 Ser로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 368번째의 Leu를 Ala로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 407번째의 Tyr을 Val로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 349번째의 Tyr을 Cys로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 366번째의 Thr을 Trp로 치환하는 변이, 및 118번째의 직전에 Ser-Ser을 삽입하는 변이는 헤테로 항체를 산생할 때에 각 H쇄의 헤테로 분자를 효율적으로 형성시키기 위한 것이다. 마찬가지로, EU 넘버링 356번째의 Glu를 Lys로 치환하는 변이 및 EU 넘버링 439번째의 Lys를 Glu로 치환하는 변이도 헤테로 항체를 산생할 때에 각 H쇄의 헤테로 분자를 효율적으로 형성시키기 위한 것이다. 이들에 의해, 이중특이성 항체의 생성 효율 개선이 기대된다.
- [0590] EU 넘버링 234번째의 Leu를 Ala로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 235번째의 Leu를 Ala 또는 Arg로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 239번째의 Ser을 Lys로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 297번째의 Asn을 Ala로 치환하는 변이는, Fc γ 수용체 및 보체(C1q)에 대한 친화성을 감약시키기 위한 변이이다. 이에 의해, Fab에 의한 CD3 결합과 Fc에 의한 Fc γ 수용체 또는 보체와의 가교를 억제하고, 비특이적인 이펙터 작용 증강에 수반되는 사이토카인 릴리즈 신드롬을 회피하는 것이 기대된다.
- [0591] EU 넘버링 118~215번째의 결손 변이를 도입한 H쇄는, 전장 서열을 가지는 H쇄와 조합함으로써 Fab가 1개뿐인 항체(1가 항체)를 제작하는 것이 가능해져, 어피니티 평가에 유용하다.
- [0592] EU 넘버링 409번째의 Arg를 Lys로 치환하는 변이, 및 EU 넘버링 435번째의 His를 Arg로 치환하는 변이는, 각각 인간 IgG1, 및 인간 IgG3의 성질에 가까워지는 것을 목적으로 한 변이이다.
- [0593] (3-1) 점변이에 의한 인간화 항CD3 항체의 친화성 개변
- [0594] 먼저, 실시예 2에서 제작된 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 항체 서열 hCE115HA-ERY27_HE(서열번호: 55)에 대하여, FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2, CDR3에 점변이를 도입하여 개변 항체를 조제했다. 다음으로, 이들 개변 항체의 가용성 인간 CD3 ε 쇄에 대한 친화성을 측정했다. 친화성 향상 효과가 있는 부위를 조합함으로써, 표 8에 나타내는 친화성을 가지는 개변 항체를 얻었다.

표 8

항체명	KD (인간 CD3)
nCE116HA-E22Hh/-H-Kn019G3/L0080-k0	1.43E-07
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0212-k0	5.86E-11
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0249-k0	2.17E-08
TR01H003-E22Hh/GLS3105-K0/GL4-E22Hh/H0810-E22L	2.04E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0212-k0	2.17E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0235-k0	2.81E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0258-k0	2.91E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0262-k0	2.52E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0262-k0	2.45E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0267-k0	2.60E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0241-k0	3.49E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0242-k0	3.58E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0216-k0	2.99E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0219-k0	3.20E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0000-k0	3.25E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0211-k0	3.22E-09
TR01H002-E22Hh/-H-Kn019G3/GLC3108-k0	4.61E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0209-k0	4.25E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0208-k0	4.16E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0224-k0	5.06E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0236-k0	5.84E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0201-k0	4.42E-09
TR01H084-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	4.14E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0210-k0	5.06E-09
TR01H114-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	4.22E-09
CE115HA226-E22Hh/GLS3105-k0/GL4-E22Hh/H0610-E22L	6.08E-09
TR01H077-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0200-k0	6.12E-09
TR01H071-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0200-k0	6.13E-09
TR01H111-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	4.91E-09
TR01H081-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0262-k0	5.78E-09
TR01H001-E22Hh/-H-Kn019G3/L0210-k0	8.22E-09
CE115HA179-G1dh/-H-Kn019G3/L0000-k0	8.35E-09
TR01H112-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	5.12E-09
TR01H113-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	5.14E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0212-k0	4.75E-09
CE115HA236-E22Hh/-H-Kn010G3/GLC3108-k0	9.10E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0231-k0	7.75E-09
TR01H037-E22Hh/none-H-Kn019G3/L0000-k0	6.93E-09
CE115HA282-E22Hh/-H-Kn010G3/L0000-k0	9.48E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0011-k0	6.70E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0223-k0	8.15E-09
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	6.63E-09
TR01H071-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	8.65E-09
TR01H067-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0212-k0	5.88E-09
CE115HA178-G1dh/-H-Kn010G3/L0000-k0	1.09E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0237-k0	1.02E-08
TR01H083-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0222-k0	9.42E-09
TR01H084-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0262-k0	8.51E-09
TR01H071-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0215-k0	9.51E-09
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0218-k0	8.20E-09
TR01H081-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0201-k0	9.46E-09
TR01H071-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0222-k0	1.04E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0220-k0	9.15E-09
TR01H067-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0210-k0	1.09E-08
TR01H002-E22Hh/GLS3108-K0/GL4-E22Hh/H0900-E22L	4.78E-09
TR01H057-E22Hh/none-H-Kn010G3/L019-k0	1.21E-08
TR01H038-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	1.24E-08
TR01H081-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0200-k0	1.27E-08
TR01H083-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.01E-08
CE115HA251-E22Hh/-H-Kn010G3/L0000-k0	1.68E-08
CE115HA180-G1dh/-H-Kn010G3/L0000-k0	1.37E-08
TR01H100-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.11E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0228-k0	1.60E-08
TR01H081-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0211-k0	1.35E-08
TR01H069-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0215-k0	1.54E-08
TR01H110-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.26E-08
TR01H043-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	1.52E-08
TR01H081-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	1.56E-08
CE115HA251-E22Hh/-H-Kn010G3/L0000-k0	2.23E-08
TR01H091-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.39E-08
CE115HA236-E22Hh/GLS3105-k0/GL4-E22Hh/H0900-E22L	8.95E-09
TR01H084-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0201-k0	1.65E-08
TR01H071-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	2.03E-08
TR01H093-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.48E-08
TR01H061-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0222-k0	1.88E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0238-k0	2.31E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0262-k0	1.81E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0234-k0	2.40E-08
TR01H012-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	7.94E-09
TR01H061-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	1.71E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0243-k0	2.49E-08
TR01H109-E2702GsKschone-Hi-E2704s/E.L0011-k0	1.64E-08
TR01H047-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	2.04E-08
TR01H082-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0267-k0	2.23E-08
TR01H052-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0266-k0	2.29E-08
TR01H084-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0211-k0	1.98E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0255-k0	2.15E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0204-k0	2.21E-08
TR01H084-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0000-k0	2.13E-08
TR01H040-E22Hh/none-H-Kn010G3/L0213-k0	2.01E-08

형체명	KD (인간 CD3)
CE115HA-E22Hh/H-Kn010G3L0000-k0	1.43E-07
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0214-k0	2.02E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0217-k0	2.07E-08
TR01H071-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0226-k0	2.51E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0220-k0	2.87E-08
TR01H074-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	2.91E-08
TR01H039-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	2.61E-08
CE115HA177-G1dh//Hi-Kn010G3L0000-k0	3.55E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0201-k0	2.81E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0263-k0	3.09E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.60E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0218-k0	2.53E-08
TR01H051-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	2.91E-08
TR01H003-E22Hh//Hi-Kn010G3L0000-k0	4.03E-08
TR01H082-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0264-k0	3.44E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0252-k0	3.88E-08
TR01H041-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.18E-08
CE115HA122-E22Hh//Hi-Kn010G3L0000-k0	4.28E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0233-k0	4.01E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0215-k0	3.37E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0203-k0	3.24E-08
TR01H015-E2702Gaksc/GCH019-E2704Epac/L0000-k0	2.96E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0201-k0	2.93E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0205-k0	3.42E-08
TR01H015-E22Hh/L0000-k0/L4-E22Hh/H0610-E22L	3.57E-08
TR01H064-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0003-k0	3.07E-08
TR01H044-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0003-k0	3.52E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0262-k0	3.98E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.13E-08
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/L4-E22Hh/H0200-E22L	1.48E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0211-k0	3.48E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0222-k0	4.65E-08
CE115HA192-E22Hh//Hi-Kn010G3L0200-k0	5.05E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L0200-k0	3.28E-08
TR01H025-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.88E-08
TR01H032-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L023-k0	4.25E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L015-k0	3.95E-08
TR01H055-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.88E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0260-k0	4.63E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L009-k0	3.58E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L011-k0	3.57E-08
TR01H017-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.50E-08
CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/L4-E22Hh/H0200-E22L	1.69E-08
TR01H078-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.78E-08
TR01H082-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0259-k0	4.70E-08
TR01H048-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.23E-08
CE115HA177-G1dh//Hi-Kn010G3L0000-k0	5.78E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L024-k0	4.78E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L016-k0	3.69E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0271-k0	4.51E-08
TR01H084-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0270-k0	2.76E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k1-k0	4.69E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0219-k0	3.94E-08
TR01H014-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	3.87E-08
TR01H051-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0226-k0	4.71E-08
TR01H048-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.52E-08
TR01H062-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0259-k0	5.07E-08
TR01H028-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.80E-08
TR01H082-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0201-k0	4.49E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L003-k0	4.15E-08
TR01H033-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.88E-08
CE115HA-G1dh//Hi-Kn010G3L0000-k0	6.50E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L012-k0	4.22E-08
TR01H055-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.31E-08
TR01H079-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	5.05E-08
TR01H042-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.49E-08
TR01H063-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	4.35E-08
TR01H084-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0272-k0	3.10E-08
CE115HA121-E22Hh//Hi-Kn010G3/L000-k0	6.76E-08
TR01H028-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	5.12E-08
TR01H057-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0262-k0	4.92E-08
TR01H073-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	5.97E-08
TR01H045-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	5.22E-08
TR01H007-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.17E-08
TR01H052-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0263-k0	4.07E-08
TR01H032-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	5.73E-08
TR01H006-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	2.30E-08
TR01H013-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	4.94E-08
TR01H050-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	5.76E-08
TR01H067-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0200-k0	6.03E-08
TR01H015-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000-k0	6.13E-08
CE115HA-E22Hh/L0000-k0/L4-E22Hh/H0020-E22L	6.15E-08
CE115HA-E22sh/Vtone-Hi-Sk010G3L0000-k0	5.17E-08
TR01H069-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	7.11E-08
TR01H015-E22Hhnone-Hi-Kn010G3/L003-k0	6.34E-08
TR01H040-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0202-k0	6.13E-08
TR01H067-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0201-k0	5.93E-08
TR01H020-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0000/k0	6.49E-08
TR01H082-E22Hhnone-Hi-Kn010G3L0011-k0	5.95E-08

항체명	KD (인간 CD3)
hCE115HA-E22Hh//Hu-Kn010G3L0000-k0	1.43E-07
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L018-k0	4.72E-08
TR01H015-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L005-k0	6.53E-08
TR01H052-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.27E-08
TR01H038-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0003-k0	6.50E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0203-k0	4.79E-08
TR01H030-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.54E-08
TR01H015-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L001-k0	6.56E-08
TR01H100-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0001-k0	6.26E-08
TR01H024-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0003-k0	6.70E-08
TR01H019-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.88E-08
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.37E-08
TR01H018-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.93E-08
TR01H027-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.96E-08
TR01H049-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.79E-08
TR01H066-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	6.02E-08
TR01H091-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	6.67E-08
rCE115H-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0009-k0	8.00E-08
TR01H015-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L002-k0	7.14E-08
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0225-k0	8.01E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0118-k0	5.26E-08
TR01H013-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0001-k0	6.80E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0215-k0	7.41E-08
TR01H015-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L004-k0	7.34E-08
TR01H107-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	6.91E-08
TR01H105-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	6.95E-08
TR01H090-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	6.95E-08
TR01H108-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	6.95E-08
TR01H094-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.00E-08
TR01H109-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.06E-08
TR01H056-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.32E-08
TR01H031-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.55E-08
TR01H022-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.58E-08
TR01H032-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.21E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.15E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.18E-08
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0248-k0	7.89E-08
TR01H009-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	3.15E-08
TR01H023-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.94E-08
TR01H096-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.47E-08
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L007-k0	6.82E-08
TR01H054-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	7.79E-08
TR01H021-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	8.05E-08
TR01H103-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.72E-08
TR01H099-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0001-k0	7.74E-08
rCE115H-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0001k1-k0	8.52E-08
TR01H101-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	7.87E-08
TR01H053-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	8.23E-08
TR01H035-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	8.49E-08
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L015-k0	8.64E-08
TR01H104-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	8.26E-08
TR01H075-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	9.68E-08
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//L0227-k0	1.01E-07
TR01H102-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	8.54E-08
TR01H103-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0003-k0	9.11E-08
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0022-k0	1.01E-07
rCE115H-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	9.37E-08
TR01H015-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L006-k0	9.30E-08
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0248-k0	9.28E-08
TR01H097-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	8.76E-08
TR01H101-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	3.71E-08
TR01H010-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	3.73E-08
TR01H096-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	9.09E-08
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L020-k0	1.06E-07
TR01H098-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	9.14E-08
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3//TR01L017-k0	1.05E-07
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0247-k0	1.00E-07
rCE115H-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0003//CE115L-k0	1.24E-07
TR01H004-E22Hh//Hu-Kn010G3L0000-k0	1.35E-07
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0222-k0	7.63E-08
rCE115H-E22Hh//Hu-Kn010G3L0000-k0	8.04E-08
TR01H008-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	4.22E-08
TR01H079-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.20E-07
TR01H106-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0011-k0	1.00E-07
TR01H024-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.08E-07
CE115HA12-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0005-k0	1.43E-07
TR01H040-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0243-k0	1.11E-07
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0271-k0	6.82E-08
TR01H057-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.12E-07
TR01H058-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.15E-07
TR01H068-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.01E-07
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0070-k0	7.42E-08
TR01H052-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0072-k0	7.44E-08
hCE115HA-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.24E-07
TR01H082-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0088-k0	1.36E-07
hCE115HA-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0000-k0	1.08E-07
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0022-k0	1.32E-07
TR01H067-E22Hh//none-Hu-Kn010G3L0048-k0	1.39E-07

[0597]

[0598]

(3-2) 인간화 항GPC3 항체의 친화성 개변

[0599]

먼저, 실시예 2에서 제작된 항인간 GPC3 이중특이성 항체 서열 H0000-ERY27_HK(서열번호: 54)에 대하여, CDR1, CDR2, CDR3에 점변이를 도입하여 개변 항체를 조제했다. 다음으로, 이를 개변 항체의 가용성 인간 GPC3에 대한 친화성을 측정했다. 친화성 향상 효과가 있는 부위를 조합함으로써, 표 9에 나타내는 친화성을 가지는 개변 항체를 얻었다.

표 9

항체명	KD (인간 CD3)
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.40E-13
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0258-k0	3.62E-13
GCH064-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0262-k0	5.25E-13
GCH089-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0222-k0	6.42E-13
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0246-k0	1.21E-12
GCH057-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0222-k0	1.85E-12
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0249-k0	3.61E-12
GCH055-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0222-k0	3.90E-12
GCH094-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0246-k0	4.12E-12
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0249-k0	6.86E-12
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/TR01L017-k0	8.27E-12
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0265-k0	8.70E-12
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0261-k0	1.07E-11
GCH065-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0262-k0	1.18E-11
GCH056-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0262-k0	1.19E-11
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0268-k0	1.69E-11
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/TR01L020-k0	2.24E-11
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0246-k0	3.15E-11
GCH084-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0222-k0	3.15E-11
GCH073-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	3.50E-11
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0248-k0	5.55E-11
GCH065-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	7.74E-11
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0226-k0	9.30E-11
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0093-k0	1.06E-10
GCH098-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	1.11E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0267-k0	1.79E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0228-k0	2.02E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0262-k0	2.11E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0268-k0	2.13E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0264-k0	2.19E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0224-k0	2.43E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0167-k0	2.71E-10
CE115HA251-E22Hn/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.36E-10
TR01H015-E22Hn/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.83E-10
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.67E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0269-k0	3.34E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0227-k0	4.08E-10
GCH085-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0272-k0	3.93E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0289-k0	4.59E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0223-k0	4.75E-10
TR01H002-E22Hn/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	4.75E-10
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0212-k0	5.17E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0208-k0	5.30E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0263-k0	5.64E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0231-k0	5.69E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0143-k0	5.73E-10
GCH055-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0212-k0	6.14E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0211-k0	6.47E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0239-k0	6.37E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0214-k0	6.57E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0243-k0	6.49E-10
GCH025-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0204-k0	6.70E-10
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	7.63E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0168-k0	6.99E-10
GCH094-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0271-k0	6.92E-10
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0234-k0	8.71E-10
GCH096-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0011-k0	8.02E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0204-k0	7.27E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0240-k0	8.48E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0239-k0	8.74E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0212-k0	9.94E-10
GCH065-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0011-k0	8.84E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.04E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0124-k0	9.72E-10
GCH073-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0011-k0	9.10E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	1.08E-09
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	1.08E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0390-k0	1.12E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0209-k0	1.12E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	1.13E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0161-k0	8.73E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0206-k0	8.66E-10
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0188-k0	1.08E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/TR01L019-k0	1.15E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L085-k0	1.17E-09
GCH055-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0200-k0	1.13E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0154-k0	1.01E-09
H0610-G1dh/hone-Hi-Kn010G3/L0229-k0	1.20E-09
GCH054-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0200-k0	1.18E-09
GCH094-G1dh/hone-Hi-Kn010G3L0201-k0	1.17E-09

[0600]

항제명	KD (인피 CD3)
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0205-k0	1.01E-09
GCH099-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.29E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0242-k0	1.19E-09
GCH058-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.18E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0213-k0	1.25E-09
GCH060-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.34E-09
GCH065-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.41E-09
GCH100-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.37E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0015-k0	1.31E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0151-k0	1.25E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0237-k0	1.31E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0220-k0	1.36E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0155-k0	1.28E-09
GCH055-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.52E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0202-k0	1.22E-09
GCH056-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.59E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0012-k0	1.55E-09
GCH054-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.62E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.84E-09
GCH093-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.77E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0125-k0	1.71E-09
GCH057-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.83E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0217-k0	1.79E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0014-k0	1.82E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0216-k0	1.86E-09
TR01H015-E2702GeKsc/GCH019-E2704sEpsc/L0000-k0	1.84E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	2.16E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	2.17E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0218-k0	1.99E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000V1-k0	2.16E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0160-k0	2.12E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0047-k0	2.23E-09
GCH073-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.00E-09
GCH054-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	2.45E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0219-k0	2.28E-09
GCH094-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0272-k0	2.10E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0149-k0	2.16E-09
GCH054-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	2.59E-09
GCH054-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0233-k0	2.48E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0122-k0	2.42E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0134-k0	2.53E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0152-k0	2.38E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0203-k0	2.11E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0075-k0	2.85E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0038-k0	2.75E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0011-k0	2.78E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0157-k0	2.90E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0145-k0	2.66E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L010-k0	2.92E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0009-k0	2.99E-09
GCH099-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0011-k0	2.78E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0006-k0	3.04E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0173-k0	2.83E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0127-k0	3.12E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0082-k0	3.43E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0064-k0	3.37E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0008-k0	3.30E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0013-k0	3.35E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0140-k0	3.38E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0039-k0	3.41E-09
GCH043-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.74E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L008-k0	3.48E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0148-k0	3.28E-09
GCH062-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.73E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0163-k0	3.38E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0233-k0	3.55E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0230-k0	4.00E-09
GCH006-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.06E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0032-k0	3.72E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0181-k0	3.51E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L009-k0	3.81E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0141-k0	3.56E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0079-k0	4.23E-09
GCH094-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0270-k0	3.80E-09
GCH086-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.29E-09
GCH084-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.14E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0066-k0	4.20E-09
GCH027-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.83E-09
H0810-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0003-k0	4.01E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/L0042-k0	4.27E-09
H0610-G1dhnone-Hi-Kn010G3/TR01L011-k0	4.02E-09

형세명	KD (인간 CD3)
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
GCH015-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.14E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0175-k0	3.84E-09
GCH100-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	3.81E-09
GCH014-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.20E-09
GCH053-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.05E-09
KCE115HA-E22HnL0080-k0/GL4-E22HnK/H0000-E22L	4.28E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	3.88E-09
GCH045-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.82E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L012-k0	4.25E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0115-k0	4.34E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0044-k0	4.57E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0107-k0	4.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0007-k0	4.39E-09
GCH013-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0001-k0	4.44E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0045-k0	4.68E-09
GCH010-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.12E-09
GCH040-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.89E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0002-k0	4.43E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0016-k0	4.44E-09
GCH007-G1dh/none-Hi-Kn010C3/L0000-k0	4.93E-09
GCH042-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.88E-09
rCE115H-E22Hn/rCE115L-k0/GL4-E22HnK/H0000-E22L	4.57E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0120-k0	4.54E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0085-k0	4.79E-09
GCH016-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.59E-09
GCH036-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.94E-09
GCH039-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.95E-09
GCH099-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0041-k0	4.85E-09
GCH019-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.36E-09
GCH029-G1dh/none-Hi-Kn010C3/L0000-k0	5.01E-09
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	4.31E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0147-k0	4.38E-09
GCH034-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.09E-09
GCH003-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.20E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0139-k0	4.78E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0089-k0	5.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0113-k0	4.82E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0190-k0	4.48E-09
GCH005-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.32E-09
GCH087-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0187-k0	4.92E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0043-k0	5.14E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0117-k0	4.92E-09
GCH081-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.13E-09
GCH022-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.92E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0014-k0	5.43E-09
GCH023-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.94E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0062-k0	5.28E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0136-k0	5.04E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L003-k0	5.08E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0089-k0	5.32E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0123-k0	5.08E-09
GCH026-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.05E-09
GCH100-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.39E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0046-k0	5.45E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0144-k0	4.84E-09
GCH026-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.17E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0138-k0	5.24E-09
GCH066-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.03E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0129-k0	5.28E-09
GCH032-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.74E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L005-k0	5.37E-09
GCH012-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.40E-09
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.60E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0164-k0	5.99E-09
GCH059-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.70E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.30E-09
GCH008-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.55E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0232-k0	5.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0126-k0	5.62E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.69E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0132-k0	5.65E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0106-k0	5.66E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	5.25E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0109-k0	5.70E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0063-k0	6.03E-09
GCH068-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.23E-09
GCH057-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.61E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0137-k0	5.87E-09

[0602]

(3-3) 점변이에 의한 pI 개변

[0604]

이중특이성 항체의 상용 생산에서는 고도한 정제가 필요하다. 이온 교환 크로마토그래피를 이용하는 경우, 분자의 등전점(pI)을 개변하는 것이 유효하다고 보고되어 있다(PLoS One. 2013;8(2):e57479). 이 때문에, 실시예 2에서 제작된 인간화 항인간 GPC3 항체 서열 H0000-ERY27_HK(서열번호: 54)에 대하여, CDR1, CDR2, CDR3에 pI 개변을 고려한 점변이를 도입하여 개변 항체를 조제했다. 다음으로, 이를 개변 항체의 가용성 인간 GPC3에 대한 친화성을 측정했다.

[0605]

그 결과, 인간 GPC3에 대한 친화성을 유지하면서, pI를 저하시키는 것이 가능한 아미노산 개변으로서, Kabat 넘버링에 의한 19위, 43위, 53위, 61위의 아미노산이 발견되었다.

[0606]

인간 GPC3에 대한 친화성이 유지되고, 또한 pI 저하 효과가 있는 부위를 조합함으로써, 표 10에 나타내는 친화성 및 pI를 가지는 항체를 얻었다.

표 10

항체명 (호모 항체)	pI 계산값 (호모 항체)	항체명 (1-arm 항체)	인간 GPC3 KD (1-arm 항체)	H0610-E2704sEpsc를 베이스로 하는 변이 부위
H0610-E2704sEpsc/L0009-k0	7.8	H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.16E-03	
GCH054-E2704sEpsc/L0011-k0	8.2	GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	5.25E-09	K19T/Q43E/P62aG/K53E/G55P/Q81E
GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	8.4	GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.84E-10	K19T/Q43E/P62aG/K53P/G55P/Q81E
GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	8.2	GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	4.54E-09	K19T/I37V/P40A/Q43E/I48M/P52aG/K53E/G55P/Q81E

[0607]

[0608] (3-4) 점변이에 의한 세포 외 매트릭스 결합능 개변

세포 외 매트릭스(ECM) 등에 대한 비특이적 결합은 약물 동태에 영향을 줄 가능성이 보고되어 있다(MAbs. 2012 Nov-Dec;4(6):753-60). 이 때문에, 본 실시예에서 얻은 개변 항체에 대하여 ECM에 대한 결합능을 참고 실시예 4에 기재한 방법으로 실시했다. 이 결과, 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체 GPC3_ERY27_hCE115(서열번호 54, 55, 56)에서는 ECM 결합능이 높다는 것이 확인되었다. 이 때문에, 실시예 3-1, 3-2, 3-3에서 검토한 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 항체 서열 hCE115HA-ERY27_HE(서열번호: 55)에 대한 임의의 점변이를 이용하여 ECM 결합능이 저감되는 조합을 검토했다. 그 결과, Kabat 넘버링에 의한 11위, 16위, 52a위, 53위, 98위 및 100위의 아미노산이 CD3 ε 쇄에 대한 친화성을 유지하면서, ECM 결합능 저하에 영향을 준다는 것을 발견하여, 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체 GPC3_ERY27_hCE115 개변 항체보다도 ECM 결합능이 저감된 항체를 얻었다(표 11).

표 11

항체명	ECM 결합비 (표준=1)
GPC3_ERY22_CE115(rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)	4.0
GPC3_ERY27(hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)	50.9
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	429.9
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	414.8
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	346.9
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	334.4
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	301.1
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	216.9
TR01H015-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	185.7
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0208-k0	50.4
CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	47.0
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0211-k0	15.5
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0206-k0	15.4
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0209-k0	7.4
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	4.6
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0204-k0	4.4
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0212-k0	3.3
TR01H113-E2702GsKsc/GCH085-E2704sEpsc/L0011-k0	2.5
TR01H082-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	1.7
TR01H113-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	1.6
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/L0000-E22Hk/H0610-E22L	1.4
TR01H084-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	1.3
TR01H084-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	1.2
TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0201-k0	1.1
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0	0.8
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0201-k0	0.8
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0203-k0	0.8
TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	0.7
TR01H109-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	0.7
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0222-k0	0.6
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0201-k0	0.5
TR01H109-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	0.4
TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	0.3
MRAH-G1d/MRAL-k0 (표준)	1

[0610]

[0611] (3-5) 점변이에 의한 SuRe™ ligand에 대한 결합능 개변

항체의 가변 영역 VH3에 의존하여 Protein A에 결합하는 예가 알려져 있다(J Biomol Tech. 2011 Jul;22(2):50-2). 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체의 Protein A 정제에 있어서, 항

CD3 항체 호모 항체를 제거하는 것은 CD3을 개재한 비특이적 반응을 억제하는 데 있어서 중요하다. 이 때문에, 항CD3 항체 호모 항체의 Protein A 결합을 억제하는 것이 바람직하다고 생각되었다. 상용 생산에 있어서는 SuReTM ligand의 사용이 상정되기 때문에, 인간화 항CD3 항체 H체 개변체 TR01H082-E2702GsKsc 및 TR01H084-E2702GsKsc(서열번호 398 및 399)의 CDR2에 SuReTM ligand 결합을 고려한 점변이를 도입하여 개변 항체를 조제했다. 이들 개변 항체의 SuReTM ligand에 대한 결합능은 참고 실시예 5에 기재한 방법으로 실시했다. 이 결과, Kabat 넘버링에 의한 19위, 57위, 59위의 아미노산이 CD3 ε에 대한 친화성을 유지하면서, SuReTM ligand에 대한 결합능에 영향을 준다는 것을 발견하여, TR01H082-E2702GsKsc/L0011-k0(서열번호 398 및 410), 및 TR01H084-E2702GsKsc/L0011-k0(서열번호 399 및 410)과 비교해서 SuReTM ligand에 대한 결합능이 저감된 항체를 얻었다(표 12).

표 12

항체명	SuRe TM 결합 (RU)	CE115HA000을 베이스로 하는 변이 부위
TR01H084-E2702GsKsc/L0011-k0	5065.8	R16G/A52aD/N53Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H082-E2702GsKsc/L0011-k0	4469.2	V11L/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H090-E2702GsKsc/L0011-k0	3606.3	V11L/R18G/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H093-E2702GsKsc/L0011-k0	2459.7	V11L/A52aD/N53Q/K64Q/G98A/Y100G
TR01H094-E2702GsKsc/L0011-k0	2351.9	V11L/A52aD/N53Q/K64S/G98A/Y100G
TR01H114-E2702GsKsc/L0011-k0	1485.5	R16G/A52aD/N53Q/T57S/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H092-E2702GsKsc/L0011-k0	1159.5	V11L/A52aD/N53Q/K64A/G98A/Y100G
TR01H100-E2702GsKsc/L0011-k0	383.0	V11L/A52aD/N53Q/T57S/G98A/Y100G
TR01H111-E2702GsKsc/L0011-k0	50.7	R16G/R19K/A52aD/N53Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H110-E2702GsKsc/L0011-k0	29.5	R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H091-E2702GsKsc/L0011-k0	27.5	V11L/R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H091-E2702GsKsc/L0011-k0	15.0	V11L/R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H112-E2702GsKsc/L0011-k0	8.8	R16G/A52aD/N53Q/T57Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H113-E2702GsKsc/L0011-k0	7.0	R16G/A52aD/N53Q/Y59V/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H096-E2702GsKsc/L0011-k0	2.7	V11L/A52aD/N53Q/T57G/G98A/Y100G
TR01H109-E2702GsKsc/L0011-k0	2.2	V11L/A52aD/N53Q/Y59V/G98A/Y100G
TR01H098-E2702GsKsc/L0011-k0	1.6	V11L/A52aD/N53Q/T57P/G98A/Y100G
TR01H107-E2702GsKsc/L0011-k0	1.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59Q/G98A/Y100G
TR01H103-E2702GsKsc/L0011-k0	1.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59G/G98A/Y100G
TR01H104-E2702GsKsc/L0011-k0	1.0	V11L/A52aD/N53Q/Y59I/G98A/Y100G
TR01H105-E2702GsKsc/L0011-k0	0.8	V11L/A52aD/N53Q/Y59L/G98A/Y100G
TR01H099-E2702GsKsc/L0011-k0	0.6	V11L/A52aD/N53Q/T57Q/G98A/Y100G
TR01H102-E2702GsKsc/L0011-k0	0.5	V11L/A52aD/N53Q/Y59F/G98A/Y100G
TR01H101-E2702GsKsc/L0011-k0	0.5	V11L/A52aD/N53Q/T57V/G98A/Y100G
TR01H108-E2702GsKsc/L0011-k0	0.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59T/G98A/Y100G
TR01H097-E2702GsKsc/L0011-k0	0.1	V11L/A52aD/N53Q/T57L/G98A/Y100G
TR01H106-E2702GsKsc/L0011-k0	0.0	V11L/A52aD/N53Q/Y59P/G98A/Y100G
TR01H095-E2702GsKsc/L0011-k0	-0.2	V11L/A52aD/N53Q/T57F/G98A/Y100G

[0613]

(3-6) 각종 성질이 개선되는 점변이의 조합에 의한 최적화 이중특이성 항체의 제작

실시예 3-1부터 3-5에 기재한 각종 성질이 개선되는 점변이를 조합함으로써, 최적화된 개변 항체를 제작할 수 있다. 이와 같은 개변 항체의 예로서, 표 13에 기재된 항체를 제작하고, 실시예 1과 마찬가지의 방법을 이용하여, T 세포 의존성 세포상해(TDCC) 활성 평가에 제공했다. 그 결과를 도 4~9에 기재했다. 이 결과, 인간화 전의 GPC3_ERY22_rCE115의 T 세포 의존적 세포상해 활성과 동등하거나 또는 그 이상의 활성을 나타내는 최적화 인간화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체를 얻었다.

표 13

TDCC 어세이에서의 샘플 번호	항체명
1	GPC3_ERY22_CE115 (rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)
2	GPC3_ERY27 (hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)
3	CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
4	CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
5	TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
6	CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
7	rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/L0000-E22Hk/H0610-E22L
8	rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L
13	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
14	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0201-k0
15	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0203-k0
16	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0204-k0
17	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0206-k0
18	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0208-k0
19	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0209-k0
20	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0211-k0
21	rCE115H-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
22	TR01H061-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
23	TR01H068-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
24	TR01H071-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
25	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0201-k0
26	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0212-k0
27	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0222-k0
28	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0000-k0
29	TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0201-k0
30	TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
31	TR01H084-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
32	TR01H084-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
33	TR01H082-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
34	TR01H109-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
35	TR01H109-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
36	TR01H113-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
37	TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
38	TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0

[0616]

[0617] 실시예 3-1~3-6으로부터, 인간화 전의 GPC3_ERY22_rCE115의 T 세포 의존적 세포상해 활성과 동등하거나 또는 그 이상의 활성을 나타내는 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체의 성질을 유지하는 데 있어서, 예를 들면 이하의 아미노산 잔기가 중요하다는 것이 밝혀졌다.

[0618]

항인간 CD3 ε 쇄 항체에 있어서는, 예를 들면 11위의 Leu, 16위의 Gly, 52a위의 Asp, 53위의 Gln, 72위의 Ala, 78위의 Ile, 98위의 Ala, 100위의 Gly, 102위의 Ile를 들 수 있다. 항인간 GPC3 항체에 있어서는, 예를 들면, 19위의 Thr, 43위의 Glu, 52a위의 Gly, 53위의 Pro 또는 Glu, 55위의 Pro, 61위의 Glu를 들 수 있다. 또한, 공통 항체 L쇄에 있어서는, 예를 들면 25위의 Pro, 27a위의 Pro, 27b위의 Pro, 33위의 Ile, 34위의 Gln, 56위의 Arg 또는 Trp, 89위의 Tyr을 들 수 있다(모두 Kabat 넘버링에 의한다).

[0619]

[실시예 4] *in vivo* 약효의 평가

[0620]

전술한 항체의 일부에 대하여 담암(擔癌) 모델을 이용한 *in vivo* 약효에 대해서도 평가했다.

[0621]

실시예 3-6에 기재된 *in vitro*의 어세이에서 세포상해 활성이 확인된 표 13에 나타낸 것 중 대표적인 항체에 대하여 *in vivo*의 약효의 평가가 행해졌다. *in vivo*의 약효 평가에 있어서는, 종양과 형성에 의한 미소 환경의 다름이 그 결과에 출 수 있는 영향을 고려하여, GPC3을 발현하는 양이 거의 동등함에도 불구하고 당해 항체에 의한 약효의 감수성이 상이한 2종류의 인간 암세포주, 즉 PC-10 및 NCI-H446이 이용되었다. 이들 세포주가 NOD scid 마우스에 이식되고, 종양의 형성이 확인된 NOD scid 마우스에, *in vitro*에서 인간 PBMC를 배양하는 것에 의해 증식시킨 T 세포가 이입되었다. 당해 마우스에 대해서 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체를 투여하는 것에 의한 치료가 행해졌다(T 세포 이입 모델이라고 지칭된다).

[0622]

즉, 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체의 PC-10 T 세포 이입 모델에 의한 약효 시험에 있어서는, 하기와 같은 시험이 행해졌다. 건강한 정상인 지원자로부터 채취한 혈액으로부터 분리된 PBMC 및 T cell activation/expansion kit/human(MACS Miltenyi biotec사)을 이용하여 T 세포의 확대 배양이 행해졌다.

인간 암세포주 PC-10 1×10^7 세포와, 마트리겔 기저막 매트릭스(BD사)가 혼화되어, NOD scid 마우스(니혼쿠레아, 우, 6W)의 서혜부 피하에 이식되었다. 이식한 날을 day 0으로 했다. 마우스에는 이식 전 날에 항아시알로 GM1 항체(와코순약)가 0.2mg/마리로 복강내에 투여되었다. 이식 후 13일로부터 15일째에 종양 사이즈와 체중에 따라 군 분류가 행해진 후, 재차 항아시알로 GM1 항체가 0.2mg/마리로 복강내에 투여되었다. 그 익일에 상기 확대 배양에 의해 얻어진 T 세포가 3×10^7 세포/마리로 복강내에 이식되었다. T 세포 이식 약 4시간 후에, 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체가 1mg/kg으로 꼬리 정맥내 투여되었다. 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체의 투여는 1회만 행해졌다.

[0623] 그 결과, 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체 투여군에 있어서는 용매 투여군과 비교하여 분명한 항종양 작용이 확인되었다(도 10a, b).

[0624] 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체의 NCI-H446 T 세포 이입 모델에 의한 약효 시험도 마찬가지의 방법으로 실시했다. NCI-H446에 대해서는, 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체는 5mg/kg으로 1회 꼬리 정맥내 투여되었다.

[0625] 그 결과, 최적화 항인간 CD3 ε 쇄 및 항인간 GPC3 이중특이성 항체 투여군에 있어서는 용매 투여군과 비교하여 분명한 항종양 작용이 확인되었다(도 11a, b).

[참고 실시예]

[참고 실시예 1] 항체의 발현 벡터의 제작 및 항체의 발현과 정제

아미노산 치환의 도입은 QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit(Stratagene), PCR 또는 In fusion Advantage PCR cloning kit(TAKARA) 등을 이용해 당업자 공지의 방법으로 행하여, 발현 벡터를 구축했다. 얻어진 발현 벡터의 염기 서열은 당업자 공지의 방법으로 결정했다. 제작한 플라스미드를 인간 태아 신암(腎癌) 세포 유래 HEK293H주(Invitrogen), 또는 FreeStyle293 세포(Invitrogen사)에, 일과정으로 도입하여, 항체의 발현을 행했다. 얻어진 배양 상청으로부터, rProtein A Sepharose™ Fast Flow(GE헬스케어)를 이용하여 당업자 공지의 방법으로, 항체를 정제했다. 정제 항체 농도는, 분광 광도계를 이용하여 280nm에서의 흡광도를 측정하고, 얻어진 값으로부터 PACE법에 의해 산출된 흡광 계수를 이용하여 항체 농도를 산출했다(Protein Science 1995; 4: 2411-2423).

[참고 실시예 2] 인간 말초혈 단핵구를 이펙터 세포로서 이용한 각 피험 항체의 ADCC 활성

[0630] 각 피험 항체에 대하여, 이하의 방법에 따라 ADCC 활성을 측정했다.

[0631] 인간 말초혈 단핵구(이하, 인간 PBMC로 지칭한다)를 이펙터 세포로서 이용하여 각 피험 항체의 ADCC 활성을 이하와 같이 측정했다.

(1) 인간 PBMC 용액의 조제

[0633] 1000단위/ml의 혜파린 용액(노보·혜파린주 5천 단위, 노보·노디스크)이 미리 200 μl 주입된 주사기를 이용하여, 츄가이제약주식회사 소속의 건강한 정상인 지원자(성인 남성)로부터 말초혈 50ml를 채취했다. PBS(-)를 이용하여 2배로 희석된 당해 말초혈을 4등분하고, 15ml의 Ficoll-Paque PLUS가 미리 주입되어 원심 조작이 행해진 Leucosep 림프구 분리관(Greiner bio-one)에 가했다. 당해 말초혈이 분주된 분리관에 2150rpm의 속도에 의해 10분간 실온에서 원심 분리의 조작을 한 후, 단핵구 분획층을 분취했다. 10% FBS를 포함하는 Dulbecco's Modified Eagle's Medium(SIGMA)(이하 10% FBS/D-MEM이라고 칭한다)에 의해 1회 당해 각 분층에 포함되는 세포를 세정한 후, 당해 세포가 10% FBS/D-MEM 중에 그 세포 밀도가 5×10^6 세포/ml가 되도록 혼탁했다. 인큐베이터 중에 있어서 37°C에서 1시간 인큐베이팅한 후, 10% FBS/D-MEM으로 1회 세포를 세정하고, 당해 세포가 10% FBS/D-MEM 중에 그 세포 밀도가 2×10^6 세포/ml가 되도록 혼탁했다. 당해 세포 혼탁액을 표적 세포로 해서 이후의 실험에 제공했다.

(2) 크로뮴 유리 시험(ADCC 활성)

[0635] ADCC 활성을 크로뮴 릴리스법에 의한 특이적 크로뮴 유리율로 평가했다. 우선, 각 농도(0, 0.004, 0.04, 0.4, 4, 40 μg/ml)로 조제한 항체 용액을 96웰 U 바닥 플레이트의 각 웰 중에 50 μl씩 첨가했다. 다음으로, 표적 세포를 50 μl씩 과종하고(1×10^4 세포/웰) 실온에서 15분간 정치했다. 각 웰 중에 (1)에서 조제한 인간 PBMC 용액

각 $100\mu\text{l}$ (5×10^5 세포/웰)를 가한 당해 플레이트를, 5% 탄산 가스 인큐베이터 중에 있어서 37°C에서 4시간 정치한 후에, 원심 조작했다. 당해 플레이트의 각 웰 중의 $100\mu\text{l}$ 의 배양 상청의 방사 활성을 감마 카운터를 이용하여 측정했다. 아래 식:

$$\text{특이적 크로뮴 유리율}(\%) = (A-C) \times 100 / (B-C)$$

[0637] 예 기초하여 특이적 크로뮴 유리율을 구했다.

[0638] 상기 식에 있어서, A는 각 웰 중의 $100\mu\text{l}$ 의 배양 상청의 방사 활성(cpm)의 평균값을 나타낸다. 또한, B는 표적 세포에 $100\mu\text{l}$ 의 2% NP-40 수용액(Nonidet P-40, 나카라이테스크) 및 $50\mu\text{l}$ 의 10% FBS/D-MEM 배지를 첨가한 웰 중의 $100\mu\text{l}$ 의 배양 상청의 방사 활성(cpm)의 평균값을 나타낸다. 또, C는 표적 세포에 10% FBS/D-MEM 배지를 $150\mu\text{l}$ 첨가한 웰 중의 $100\mu\text{l}$ 의 배양 상청의 방사 활성(cpm)의 평균값을 나타낸다. 시험은 triplicate로 실시하고, 각 피험 항체의 ADCC 활성이 반영되는 상기 시험에 있어서의 특이적 크로뮴 유리율(%)의 평균값 및 표준 편차를 산출했다.

[0639] [참고 실시예 3] 시차 주사형 형광 정량법에 의한 개변 항체의 T_m 평가

[0640] 본 검토에서는, Rotor-Gene Q(QIAGEN)를 이용한 시차 주사형 형광 정량법을 이용하여 개변 항체의 T_m (열변성 온도)을 평가했다. 한편, 본 수법은, 항체의 열안정성 평가법으로서 널리 알려져 있는 시차 주사형 열량계를 이용한 T_m 평가와 양호한 상관을 나타낸다는 것이 이미 보고되어 있다(Journal of Pharmaceutical Science 2010; 4: 1707-1720).

[0641] 5000배 농도의 SYPROTM orange(Molecular Probes)를 PBS(Sigma)에 의해 희석 후, 항체 용액과 혼화하는 것에 의해 측정 샘플을 조제했다. 각 샘플을 $20\mu\text{L}$ 씩 측정용 튜브에 세팅하고, 240°C/hr의 승온 속도로 30°C에서 99°C 까지 온도를 상승시켰다. 승온도에 수반되는 형광 변화를 470nm(여기 과장)/555nm(형광 과장)에 있어서 검출을 행했다.

[0642] 데이터는 Rotor-Gene Q Series Software(QIAGEN)를 이용해 형광 전이가 확인된 온도를 산출하여, 이 값을 T_m 값으로 했다.

[0643] [참고 실시예 4] ECM 결합능 측정

[0644] WO2012093704에 기재된 방법에 준하여 실시했다. 구체적으로는, TBS(TaKaRa, #T903)로 BD Matrigel(BD Biosciences, #356237)을 $2\text{mg}/\text{mL}$ 로 조정하고, 이것을 측정용 96웰 플레이트(Meso Scale Discovery, #L15XB-3(High Bind))에 $5\mu\text{L}$ 씩 분주한 후, 차가운 곳에서 하룻밤 정치했다. 계속해서 각 웰에 $150\mu\text{L}$ 의 ECL blocking buffer(0.05% Tween20, 0.5% BSA, 0.01% sodium azide를 포함하는 PBS)를 가하고 실온에서 2시간 이상 정치했다.

[0645] Goat anti-human IgG(γ)(Invitrogen, #628400)를 MSD SULFO-TAG NHS Ester(Meso Scale Discovery, #R91AN-2)의 취급 설명서에 따라 루테늄화했다. 이것을 ECL dilution buffer(0.01% Tween20, 0.1% BSA, 0.01% sodium azide를 포함하는 PBS)를 이용하여 종농도 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되도록 희석했다. 또한, 표준 항체 및 피검 항체를 PBS-T(0.05% Tween20, 0.01% sodium azide를 포함하는 PBS)로 종농도 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되도록 희석했다.

[0646] 반응용 96웰 플레이트(Thermo scientific, Nunc #145399)에, $10\mu\text{L}$ 의 ECL dilution buffer, $20\mu\text{L}$ 의 표준 항체 및 피검 항체($3\mu\text{g}/\text{mL}$), $30\mu\text{L}$ 의 루테늄화 항체($2\mu\text{g}/\text{mL}$)를 순차적으로 첨가하고, 차광하, 실온에서 교반하면서 1시간 반응시켰다.

[0647] 측정용 96웰 플레이트로부터 ECL blocking buffer를 전도 제거하고, 반응용 96웰 플레이트로부터 $50\mu\text{L}$ 의 샘플 용액을 첨가하고, 차광하 실온에서 1시간 정치했다. 이후, 측정용 96웰 플레이트로부터 샘플 용액을 전도 제거하고, 2x T buffer(4x MSD Read Buffer T(Meso Scale Discovery)를 ECL dilution buffer로 2배로 희석한 것)를 $150\mu\text{L}$ 가하여 즉시 ECL 측정을 실시했다. 측정에는 SECTOR Imager 2400(Meso Scale Discovery)을 사용했다.

[0648] 해석은 피검 항체의 형광 강도값을 표준 항체의 값으로 나누고, 표준 항체를 1로 했을 때의 강도를 산출하여 비교했다.

[0649] [참고 실시예 5] SuReTM ligand 결합능 측정

[0650] SuReTM ligand에 대한 결합능 측정에는 BiacoreTM-T200(GE헬스케어 · 재팬)을 사용했다. 런닝 버퍼에는 HBS-

EP+(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하고, 아민 커플링 키트(GE헬스케어 · 재팬)를 이용하여, Mab Select SuReTM Ligand(GE헬스케어 · 재팬)를 CM5칩(카복시메틸덱스트란 피복칩)에 공유 결합시켰다. 애널라이트로서 이용한 항체는 HBS-EP+를 이용하여 5 μg/mL로 조제했다. 측정은 우선 유속 10 μL/min에서, 5 μg/mL의 항체 용액을 3min 인젝션함으로써 반응시키고, 그 후 HBS-EP+로 전환하여 0.5min 흘린 후의 리스폰스(RU)를 측정했다. 측정 종료 후, 10mM Gly-HCl, pH 1.5로 세정하여, 센서칩을 재생했다. 대조 플로 셀에 있어서는, 칩상에 리간드를 공유 결합시키지 않고서 마찬가지의 실험을 행하여, 양자의 리스폰스(RU)의 차를 취하는 것에 의해 SuReTM ligand에 대한 결합능을 해석했다.

[0651] 본 명세서 중의 서열번호와 대응하는 서열을 아래의 표에 나타낸다.

표 14

서열번호	명칭	서열번호	명칭	서열번호	명칭
1	GPC3 뉴클레오타이드 서열 (NM_001164617.1)	81	TR01H018	154	TR01H099
2	GPC3 아미노산 서열 (NP_001158089.1)	82	TR01H019	155	TR01H100
3	시그널 서열	83	TR01H020	156	TR01H101
4	T 세포 수용체 α쇄 펩타이드 (CAA28636.1)	84	TR01H021	157	TR01H102
5	T 세포 수용체 β쇄 펩타이드 (C25777)	85	TR01H022	158	TR01H103
6	T 세포 수용체 γ1쇄 펩타이드 (A26659)	86	TR01H023	159	TR01H104
7	T 세포 수용체 γ2쇄 펩타이드 (AA863312.1)	87	TR01H024	160	TR01H105
8	T 세포 수용체 δ쇄 펩타이드 (AAA61033.1)	88	TR01H025	161	TR01H106
9	CD3 γ쇄 뉴클레오타이드 (NM_000073.2)	89	TR01H026	162	TR01H107
10	CD3 δ쇄 뉴클레오타이드 (NM_000732.4)	90	TR01H027	163	TR01H108
11	CD3 ε쇄 뉴클레오타이드 (NM_000733.3)	91	TR01H028	164	TR01H109
12	CD3 γ쇄 펩타이드 (NP_000064.1)	92	TR01H029	165	TR01H110
13	CD3 δ쇄 펩타이드 (NP_000723.1)	93	TR01H030	166	TR01H111
14	CD3 ε쇄 펩타이드 (NP_000724.1)	94	TR01H031	167	TR01H112
15~22	펩타이드 평가	95	TR01H032	168	TR01H113
23	인간 Cy1	96	TR01H033	169	TR01H114
24	인간 Cy2	97	TR01H034	170	GCH003
25	인간 Cy3	98	TR01H035	171	GCH005
26	인간 Cy4	99	TR01H036	172	GCH006
27	FeyRI 뉴클레오타이드 (NM_000566.3)	100	TR01H037	173	GCH007
28	FeyRII 펩타이드 (NP_000557.1)	101	TR01H038	174	GCH008
29	FeyRIIA 뉴클레오타이드 (BC020823.1)	102	TR01H039	175	GCH010
30	FeyRIIA 펩타이드 (AAH20823.1)	103	TR01H040	176	GCH012
31	FeyRIIB 뉴클레오타이드 (BC146678.1)	104	TR01H041	177	GCH013
32	FeyRIIB 펩타이드 (AA46679.1)	105	TR01H042	178	GCH014
33	FeyRIIIA 뉴클레오타이드 (BC033678.1)	106	TR01H043	179	GCH015
34	FeyRIIIA 펩타이드 (AAH33878.1)	107	TR01H044	180	GCH016
35	FeyRIIIB 뉴클레오타이드 (BC128562.1)	108	TR01H045	181	GCH019
36	FeyRIIIB 펩타이드 (AA128563.1)	109	TR01H046	182	GCH022
37	Fc 영역(RefSeq 등록번호 AAC82527.1의 N 말단에 A 부기)	110	TR01H047	183	GCH023
38	Fc 영역(RefSeq 등록번호 AAB59393.1의 N 말단에 A 부기)	111	TR01H048	184	GCH025
39	Fc 영역(RefSeq 등록번호 AAB59394.1의 N 말단에 A 부기)	112	TR01H049	185	GCH026
40	H0000, GPC3 H쇄 가변 영역	113	TR01H050	186	GCH027
41	GL4, GPC3 L쇄 가변 영역	114	TR01H051	187	GCH029
42	rCE115H, CE115 H쇄 가변 영역	115	TR01H052	188	GCH032
43	rCE115L, CE115 L쇄 가변 영역	116	TR01H053	189	GCH034
44	G1dh	117	TR01H054	190	GCH035
45	ERY22_Hk	118	TR01H055	191	GCH039
46	ERY22_Hh	119	TR01H056	192	GCH040
47	GL4-ERY22_Hk	120	TR01H057	193	GCH042
48	H0000-ERY22_L	121	TR01H058	194	GCH043
49	rCE115H-ERY22_Hh	122	TR01H061	195	GCH045
50	rCE115L-k0	123	TR01H062	196	GCH053
51	hCE115H(인간화 CE115의 중쇄)	124	TR01H063	197	GCH054
52	hCE115HA(인간화 CE115의 중쇄)	125	TR01H064	198	GCH055
53	L0000(인간화 CE115의 경쇄)	126	TR01H065	199	GCH056
54	H0000-ERY27_HK	127	TR01H066	200	GCH057
55	hCE115HA-ERY27_HE	128	TR01H067	201	GCH058
56	L0000-k0	129	TR01H068	202	GCH060
57	E22Hh	130	TR01H069	203	GCH061
58	E22Hk	131	TR01H070	204	GCH062
59	Hi-Kn010G3	132	TR01H071	205	GCH064
60	E2702GeKsc	133	TR01H072	206	GCH065
61	E2704sEpsc	134	TR01H073	207	GCH066
62	E2702sKsc	135	TR01H074	208	GCH067
63	k0	136	TR01H075	209	GCH068
64	CE115HA177	137	TR01H076	210	GCH073
65	CE115HA178	138	TR01H077	211	GCH094
66	CE115HA179	139	TR01H079	212	GCH098
67	CE115HA180	140	TR01H080	213	GCH099
68	hCE115HAa	141	TR01H081	214	GCH100
69	TR01H006	142	TR01H082	215	H0610
70	TR01H007	143	TR01H083	216	L0000vk1
71	TR01H008	144	TR01H084	217	L0002
72	TR01H009	145	TR01H090	218	L0003
73	TR01H010	146	TR01H091	219	L0006
74	TR01H011	147	TR01H092	220	L0007
75	TR01H012	148	TR01H093	221	L0008
76	TR01H013	149	TR01H094	222	L0009
77	TR01H014	150	TR01H095	223	L0011
78	TR01H015	151	TR01H096	224	L0012
79	TR01H016	152	TR01H097	225	L0013
80	TR01H017	153	TR01H098	226	L0014

[0652]

서열번호	명칭	서열번호	명칭	서열번호	명칭	서열번호	명칭
227	L0015	300	L0202	373	TR01L015		
228	L0016	301	L0203	374	TR01L016		
229	L0032	302	L0204	375	TR01L017		
230	L0038	303	L0205	376	TR01L018		
231	L0039	304	L0206	377	TR01L019		
232	L0041	305	L0207	378	TR01L020		
233	L0042	306	L0208	379	TR01L023		
234	L0043	307	L0209	380	TR01L024		
235	L0044	308	L0210	381	CE115HA122-E22Hh		
236	L0045	309	L0211	382	CE115HA236-E22Hh		
237	L0046	310	L0212	383	CE115HA251-E22Hh		
238	L0047	311	L0213	384	GCH054-E2704sEpsc		
239	L0062	312	L0214	385	GCH065-E2704sEpsc		
240	L0063	313	L0215	386	GCH094-E2704sEpsc		
241	L0064	314	L0216	387	H0810-E2704sEpsc		
242	L0065	315	L0217	388	hCE115HA-E22Hh		
243	L0066	316	L0218	389	rCE115H-E22Hh		
244	L0069	317	L0219	390	rCE115H-E2702GsKsc		
245	L0075	318	L0220	391	TR01H002-E22Hh		
246	L0079	319	L0222	392	TR01H015-E22Hh		
247	L0082	320	L0223	393	TR01H040-E2702GsKsc		
248	L0085	321	L0224	394	TR01H061-E2702GsKsc		
249	L0089	322	L0226	395	TR01H067-E2702GsKsc		
250	L0090	323	L0227	396	TR01H068-E2702GsKsc		
251	L0091	324	L0228	397	TR01H071-E2702GsKsc		
252	L0093	325	L0229	398	TR01H082-E2702GsKsc		
253	L0104	326	L0230	399	TR01H084-E2702GsKsc		
254	L0106	327	L0231	400	TR01H105-E2702GsKsc		
255	L0107	328	L0232	401	TR01H113-E2702GsKsc		
256	L0109	329	L0233	402	TR01H113-E2702sKsc		
257	L0113	330	L0234	403	GL4-E22Hk		
258	L0115	331	L0235	404	L0000-E22Hk		
259	L0117	332	L0236	405	H0000-E22L		
260	L0120	333	L0237	406	H0810-E22L		
261	L0122	334	L0238	407	rCE115L-k0		
262	L0123	335	L0239	408	GLS3108-k0		
263	L0124	336	L0240	409	L0000-k0		
264	L0125	337	L0241	410	L0011-k0		
265	L0126	338	L0242	411	L0201-k0		
266	L0127	339	L0243	412	L0203-k0		
267	L0129	340	L0248	413	L0204-k0		
268	L0132	341	L0247	414	L0206-k0		
269	L0134	342	L0248	415	L0208-k0		
270	L0136	343	L0249	416	L0209-k0		
271	L0137	344	L0250	417	L0211-k0		
272	L0138	345	L0258	418	L0212-k0		
273	L0139	346	L0259	419	L0222-k0		
274	L0140	347	L0260	420	TR01H001		
275	L0141	348	L0261	421	TR01H002		
276	L0143	349	L0262	422	TR01H003		
277	L0144	350	L0263	423	TR01H004		
278	L0145	351	L0264	424	rCE115H		
279	L0147	352	L0265	425	CE115HA121		
280	L0148	353	L0266	426	CE115HA122		
281	L0149	354	L0267	427	CE115HA124		
282	L0151	355	L0268	428	CE115HA192		
283	L0152	356	L0269	429	CE115HA236		
284	L0154	357	L0270	430	CE115HA251		
285	L0155	358	L0271	431	CE115HA252		
286	L0157	359	L0272	432	E22L		
287	L0160	360	TR01L001				
288	L0161	361	TR01L002				
289	L0163	362	TR01L003				
290	L0167	363	TR01L004				
291	L0168	364	TR01L005				
292	L0173	365	TR01L006				
293	L0175	366	TR01L007				
294	L0180	367	TR01L008				
295	L0181	368	TR01L009				
296	L0186	369	TR01L010				
297	L0187	370	TR01L011				
298	L0200	371	TR01L012				
299	L0201	372	TR01L013				

[0653]

산업상 이용가능성

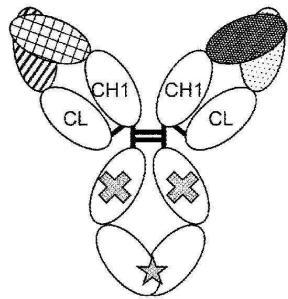
[0654]

본 발명에 의해, BiTE가 가지는 강한 항종양 활성과, 암항원 비의존적으로 사이토카인 폭풍 등을 유도하지 않는다는 안전성상의 우수한 성질이 유지되고, 또한 긴 혈중 반감기를 가지는 새로운 다중특이성 항원 결합 분자가 제공되었다. 본 발명의 항원 결합 분자를 유효 성분으로서 포함하는 세포상해 유도체는 글리피칸 3 발현 세포, 당해 세포를 포함하는 종양 조직을 표적으로 해서 세포상해를 유도할 수 있다. 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자가 환자에게 투여된 경우, 안전성이 높을 뿐만 아니라, 신체적 부담이 적고 편리성도 높다고 하는, 바람직한 치료를 할 수 있게 된다.

도면

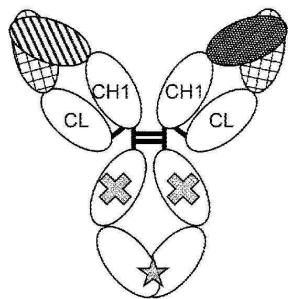
도면1

a ERY22



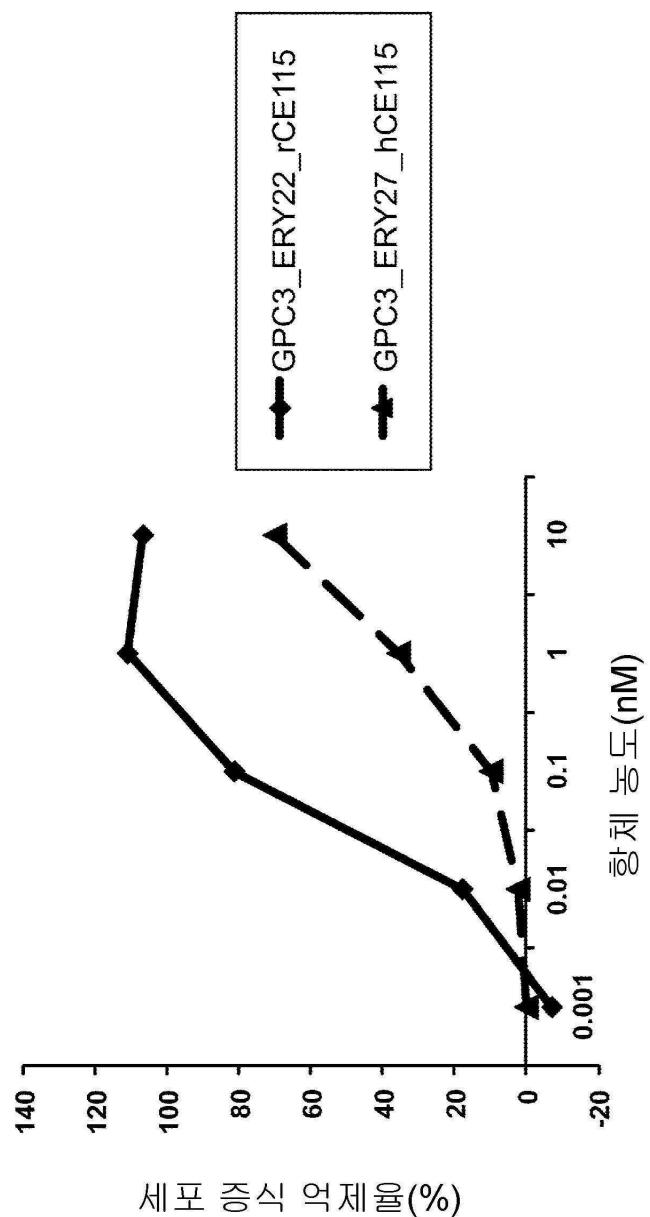
- 항암 항원(GPC3) 항체 H쇄 가변 영역
- 항암 항원(GPC3) 항체 L쇄 가변 영역
- 항CD3 항체 H쇄 가변 영역
- 항CD3 항체 L쇄 가변 영역
- 항체 정상 영역
- 사일런트 Fc 변이
- 헤테로 Fc 회합화 변이

b ERY27

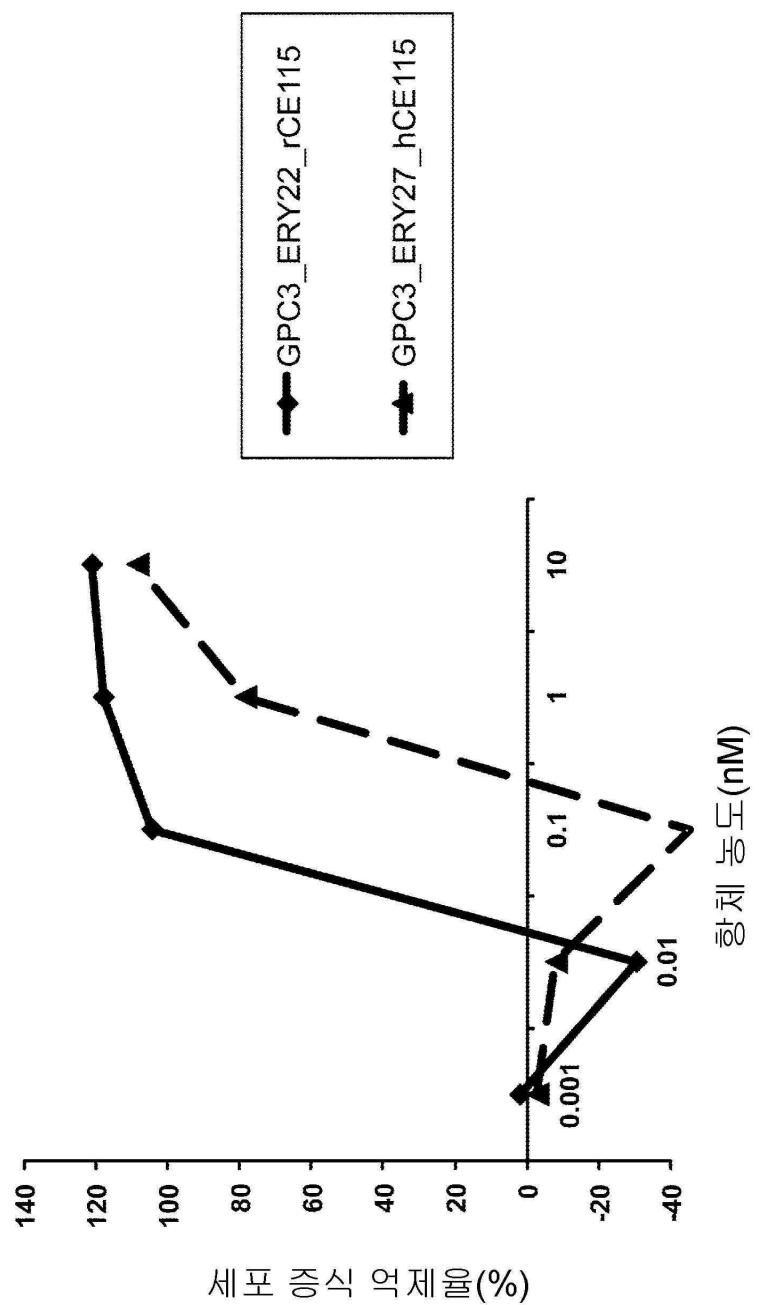


- 항암 항원(GPC3) 항체 H쇄 가변 영역
- 항CD3 항체 H쇄 가변 영역
- 공통 L쇄 가변 영역
- 항체 정상 영역
- 사일런트 Fc 변이
- 헤테로 Fc 회합화 변이

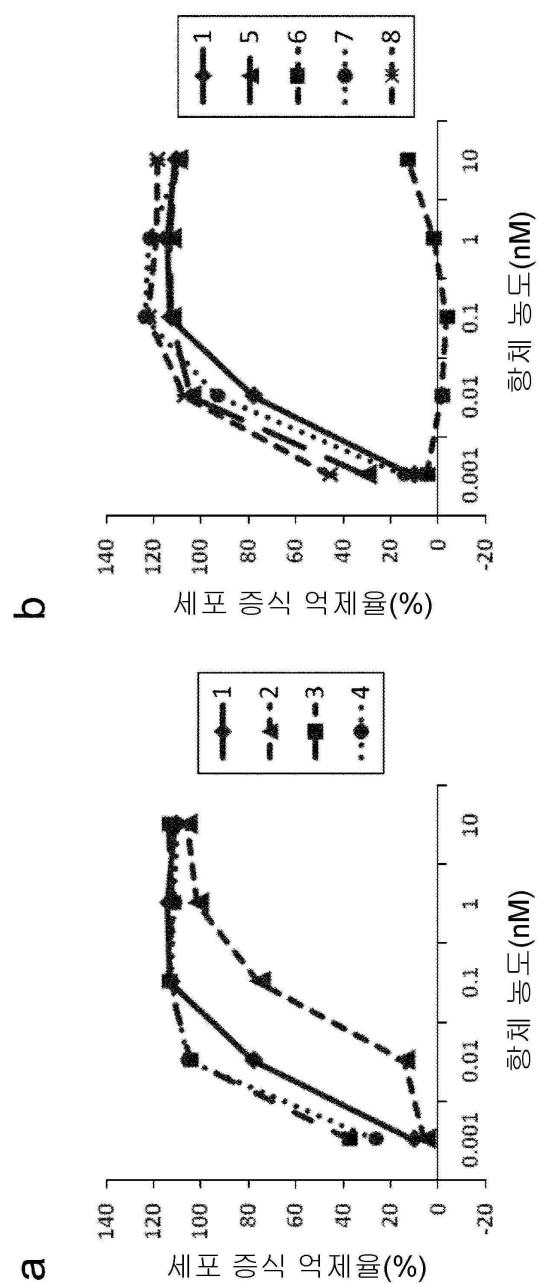
도면2



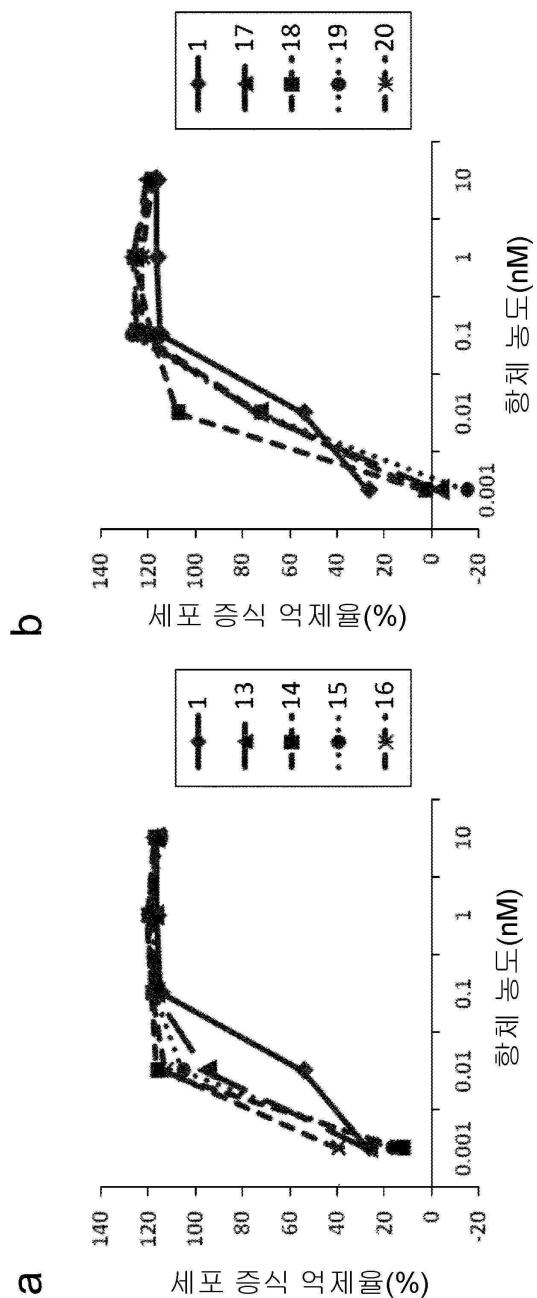
도면3



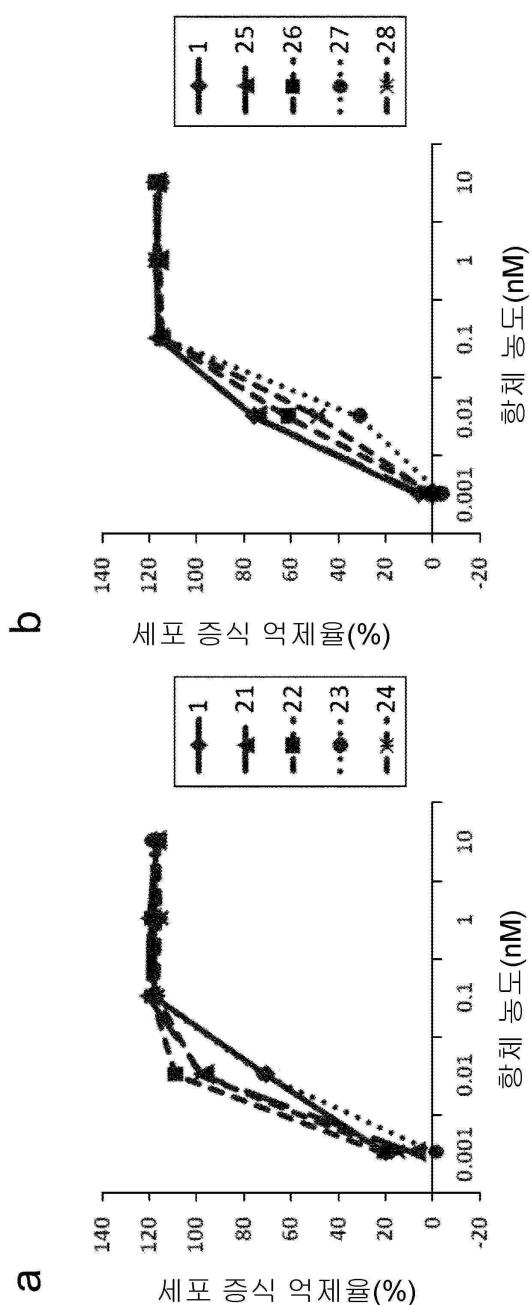
도면4



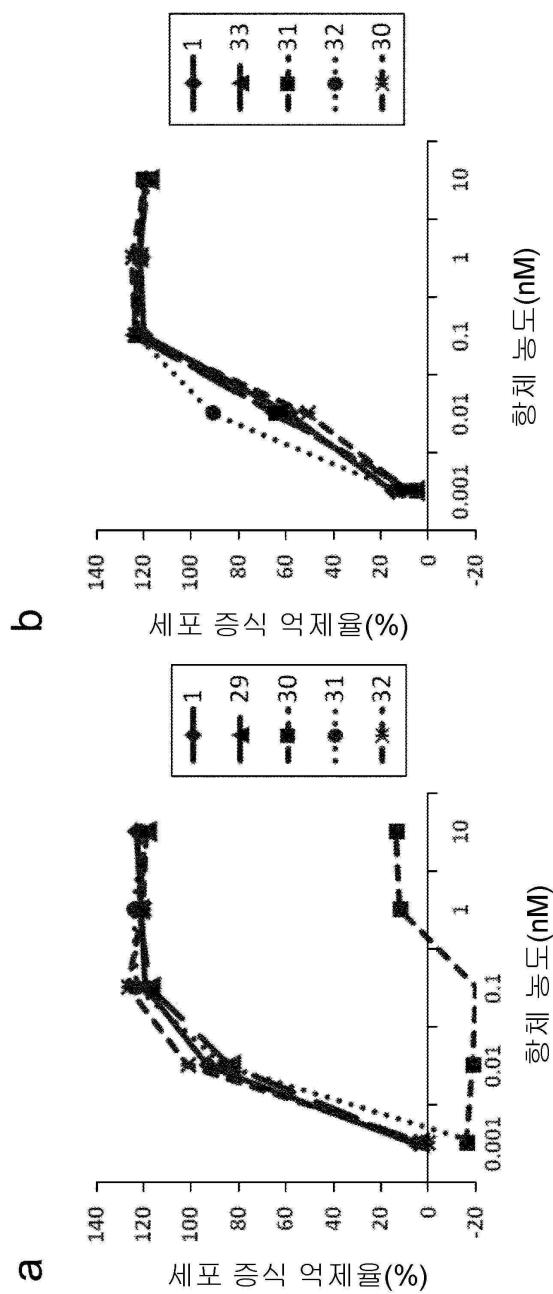
도면5



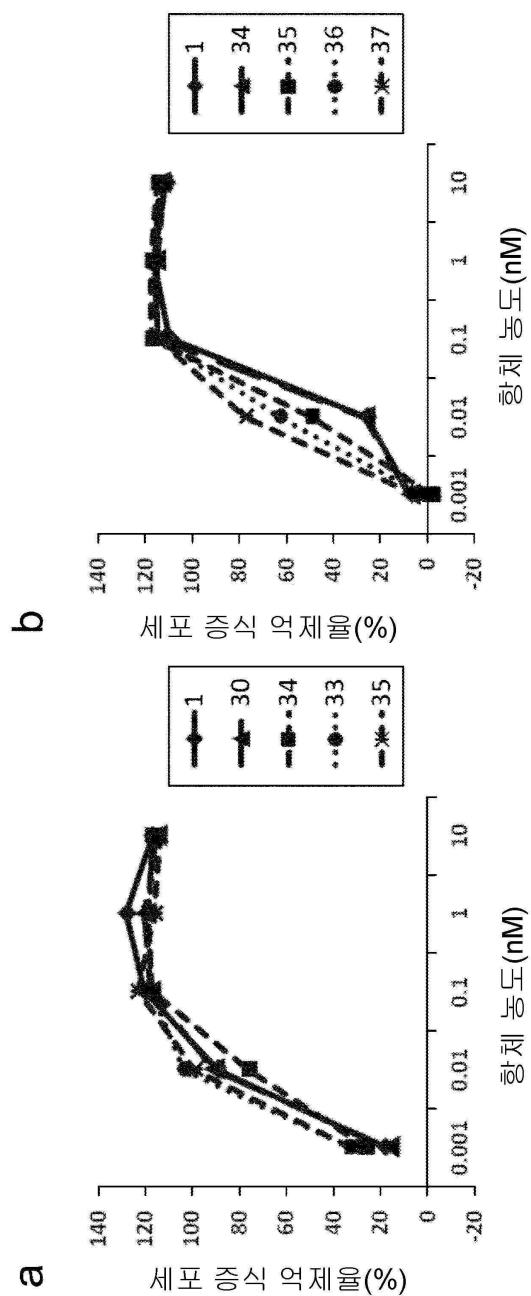
도면6



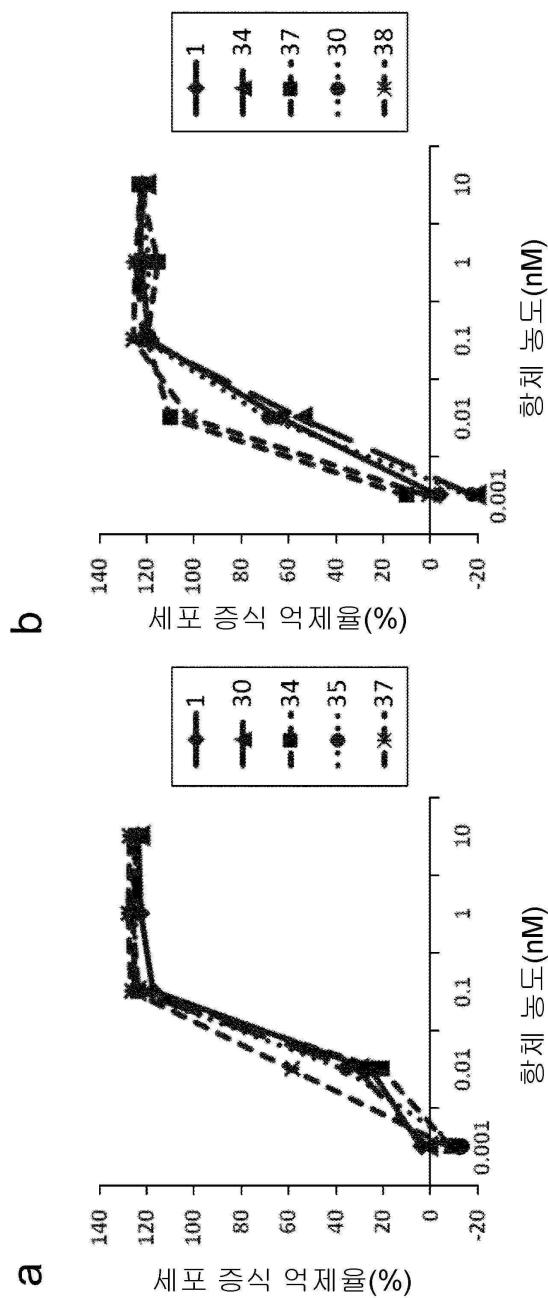
도면7



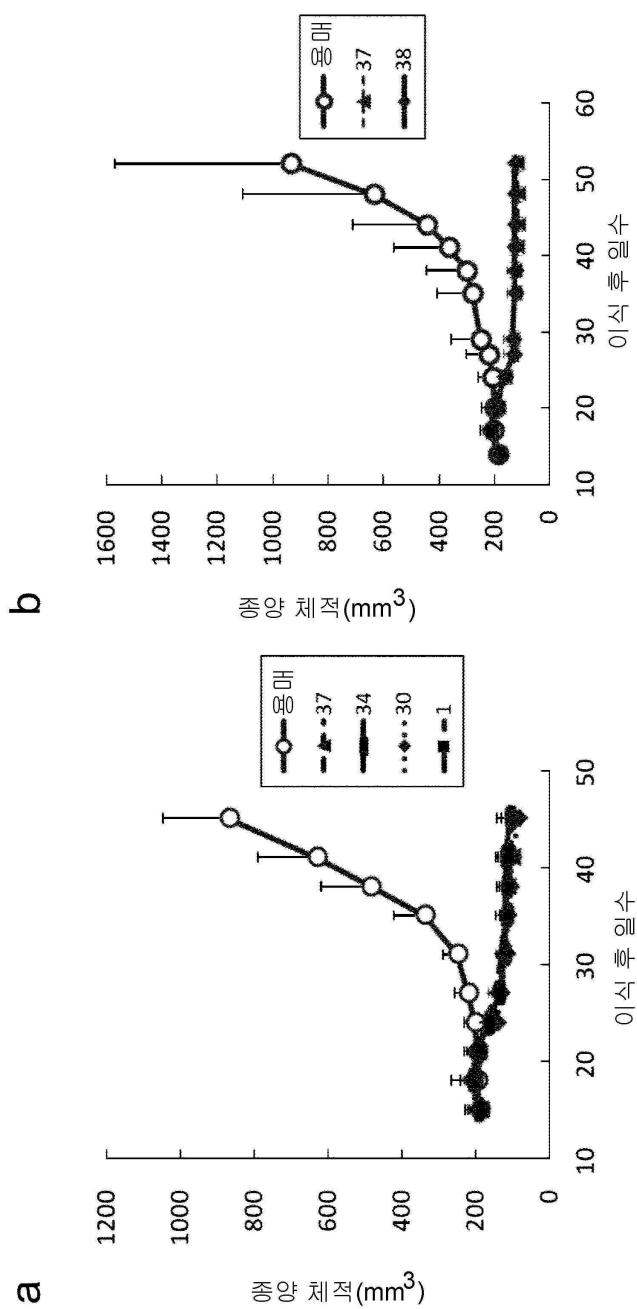
도면8



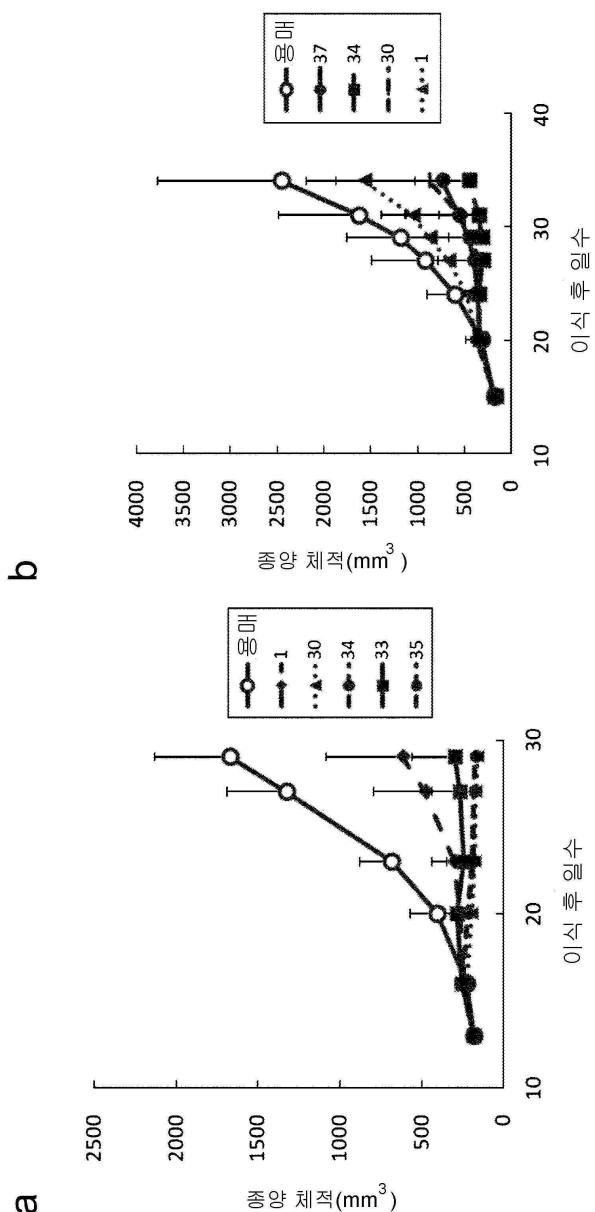
도면9



도면10



도면11



도면12

도면 13a

상세ID	Chothia CDR H1		Kabat CDR H1		Chothia CDR H1		Kabat CDR H1																																				
	Residue	Sequence	Residue	Sequence	Residue	Sequence	Residue	Sequence																																			
CE115H000	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							
TR01H040	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A			
TR01H071	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A			
TR01H082	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A			
TR01H084	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A				
TR01H109	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A			
TR01H113	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	A	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A			
H0610	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	A	S	L	R	L	S	C	K	A	S	G	F	T	F	D	O	Y	E	M	H	-	W	I	R	Q	P			
GCH054	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	A	E	V	K	K	V	T	V	S	C	K	A	S	G	F	T	D	O	Y	E	M	H	-	W	I	R	Q	P	
GCH085	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	A	S	V	K	K	V	T	V	S	C	K	A	S	G	F	T	D	O	Y	E	M	H	-	W	V	R	Q	A	
GCH094	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	A	S	V	K	K	V	T	V	S	C	K	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	W	V	R	Q	A

상세ID	Chothia CDR H2		Kabat CDR H2		Chothia CDR H2		Kabat CDR H2																																			
	Residue	Sequence	Residue	Sequence	Residue	Sequence	Residue	Sequence																																		
CE115H000	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79			
TR01H040	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	A	K	S	N	N	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y		
TR01H071	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y	
TR01H082	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	O	N	Y	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	K	N	S	L	Y	
TR01H084	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y	
TR01H109	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y	
TR01H113	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y	
H0610	P	G	Q	G	L	E	W	V	I	G	A	I	D	P	-	K	T	G	D	T	A	Y	S	Q	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH054	P	G	Q	G	L	E	W	V	I	G	A	I	D	G	-	E	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH085	P	G	E	G	L	E	W	M	G	A	I	D	G	-	P	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	
GCH094	P	G	E	G	L	E	W	M	G	A	I	D	G	-	E	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	

도면 13b

도면14

Category	Contact CDR 1.2		Growth CDR 1.2		Vessel CDR 1.2	
	Count	Mean	Count	Mean	Count	Mean
L00000	37	38	39	41	42	43
L00011	45	46	47	48	49	50
L02023	51	52	53	54	55	56
L02024	57	58	59	60	61	62
L02025	63	64	65	66	67	68
L02026	69	70	71	72	73	74
L02027	75	76	77	78		
L02028						
L02029						
L02111						
L02122						
L02222						
L02223						

현체명	Yeast CDR 13											
	Chitosan CDR 13											
L0000	Contact CDR 1.3						Contact CDR 1.3					
	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0011	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0231	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0233	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0234	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0236	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0239	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0211	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0212	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0222	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G
L0223	E	A	E	D	V	G	C	G	T	G	F	G

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> THERAPEUTIC AGENT THAT INDUCES CYTOTOXICITY

<130> C1-A1408P

<150> JP 2014-197315

<151> 2014-09-26

<160> 132

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2398

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agcccccccc	tgcggccgc	cgcgaaggcg	ttccggccct	cgcgcgcgc	ccaggttagct	60
gcgaggaaac	tttgcagcg	gctgggtagc	agcacgtctc	ttgctcctca	gggcccactgc	120
caggcttgcc	gagtctggg	actgctctcg	ctccggctgc	cactctcccg	cgctctccta	180

gctccctgcg	aagcaggatg	gccgggacccg	tgcgcaccgc	gtgtttggtg	gtggcgatgc	240
tgctcagctt	ggacttcccg	ggacaggcg	agccccccgc	gccgcccggc	gacgccacct	300
gtcaccaagt	ccgctccctc	ttccagagac	tgcagcccg	actcaagtgg	gtgccagaaa	360
ctcccggtcc	aggatcagat	ttgcaagtat	gtctccctaa	gggcccaca	tgctgctcaa	420
gaaagatgga	agaaaaatac	caactaacag	cacgattgaa	catggAACAG	ctgcttcagt	480
ctgcaagtat	ggagctcaag	ttcttaatta	ttcagaatgc	tgcggttttc	caagaggcct	540
ttgaaattgt	tgttcggccat	gccaagaact	acaccaatgc	catgttcaag	aacaactacc	600

caaggctgac	tccacaagct	tttgagttt	tgggtgaatt	tttcacagat	gtgtctctct	660
acatcttggg	ttctgacatc	aatgttagatg	acatggtcaa	tgaattgttt	gacagcctgt	720
ttccagtcat	ctataccag	ctaataccat	caggcctgcc	tgattcagcc	ttggacatca	780
atgagtgctt	ccgaggagca	agacgtgacc	tgaaagtatt	tggaaatttc	cccaagctta	840
tttatgacca	ggtttccaag	tcactgcaag	tcacttagat	cttccttcag	gctctgaatc	900
ttgaaattga	agtgtatcaac	acaactgatc	acctgaagtt	cagtaaggac	tgtggccaa	960
tgctcaccag	aatgtggta	cgctttaact	gccaggact	gatgtgggtt	aaaccctgtg	1020

gcggttactg	caatgtggtc	atgcaaggct	gtatggcagg	tgtggtgag	attgacaagt	1080
actggagaga	atacattctg	tcccttgaag	aacttgtgaa	tggcatgtac	agaatctatg	1140
acatggagaa	cgtactgctt	ggtctctttt	caacaatcca	tgattctatc	cagtatgtcc	1200
agaagaatgc	aggaaagctg	accaccactg	aaactgagaa	gaaaatatgg	cacttcaa	1260
atcctatctt	cttctgtgt	atagggctag	acttacagat	tggcaagtt	tgtggccatt	1320
ctcaacaacg	ccaatataga	tctgcttatt	atcctgaaga	tcttttatt	gacaagaaag	1380
tattaaaagt	tgtctatgt	gaacatgaag	aaaccttac	cagccgaaga	aggaaactaa	1440

ttcagaagtt	gaagtcttcc	atcagcttct	atagtgtttt	gcctggctac	atctgcagcc	1500
atagccctgt	ggcggaaaac	gacaccctt	gctggaaatgg	acaagaactc	gtggagagat	1560

acagccaaaa ggcagcaagg aatggaatga aaaaccagt caatctccat gagctgaaaa	1620
tgaaggccc tgagccagtg gtcaagtcaaa ttattgacaa actgaagcac attaaccgc	1680
tcctgagaac catgtctatg cccaaaggta gagttctgga taaaaacctg gatgaggaag	1740
gttttgaag tggagactgc ggtgatgatg aagatgagtg caitggaggc tctggatgatg	1800
gaatgataaa agtgaagaat cagctccgt tccttgaga actggcctat gatctggatg	1860

tggatgatgc gcctggaaac agtcagcagg caactccgaa ggacaacgag ataagcacct	1920
ttcacaacct cgccaacgtt cattccccgc tgaagcttct caccagcatg gccatctcg	1980
tggtgtcctt ctcttcctg gtgcactgac tgcctggc ccagcacatg tgctgcccta	2040
cagcacccctg tggcttcctt cgataaaggg aaccacttcc ttatTTTTT ctatTTTTT	2100
tttttgcatac tcctgtatac ctcctccagc catgaagtag aggactaacc atgtgttatg	2160
ttttcgaaaa tcaaattggta tctttggag gaagatacat tttagtgta gcatatagat	2220
tgtccttttgcataaagaaga aaaaaaacca tcaagttgtg ccaaatttattt ctcctatgtt	2280

tggctgttag aacatggta ccatgtcttt ctctctact ccctccctt ctatcgttct	2340
ctctttgcattt ggattctttt gaaaaaaaaat aaattgctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2398

<210> 2

<211> 603

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Asp

20 25 30

Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly

35 40 45

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

50 55 60

Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Met Glu Leu Lys Phe Leu Ile Ile Gln Asn Ala Ala Val Phe Gln

100 105 110

Glu Ala Phe Glu Ile Val Val Arg His Ala Lys Asn Tyr Thr Asn Ala

115 120 125

Met Phe Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe

130 135 140

Val Gly Glu Phe Phe Thr Asp Val Ser Leu Tyr Ile Leu Gly Ser Asp

145 150 155 160

Ile Asn Val Asp Asp Met Val Asn Glu Leu Phe Asp Ser Leu Phe Pro

165 170 175

Val Ile Tyr Thr Gln Leu Met Asn Pro Gly Leu Pro Asp Ser Ala Leu

180 185 190

Asp Ile Asn Glu Cys Leu Arg Gly Ala Arg Arg Asp Leu Lys Val Phe

195 200 205

Gly Asn Phe Pro Lys Leu Ile Met Thr Gln Val Ser Lys Ser Leu Gln

210 215 220

Val Thr Arg Ile Phe Leu Gln Ala Leu Asn Leu Gly Ile Glu Val Ile

225 230 235 240

Asn Thr Thr Asp His Leu Lys Phe Ser Lys Asp Cys Gly Arg Met Leu

245 250 255

Thr Arg Met Trp Tyr Cys Ser Tyr Cys Gln Gly Leu Met Met Val Lys

260 265 270

Pro Cys Gly Gly Tyr Cys Asn Val Val Met Gln Gly Cys Met Ala Gly

275 280 285

Val Val Glu Ile Asp Lys Tyr Trp Arg Glu Tyr Ile Leu Ser Leu Glu

290 295 300

Glu Leu Val Asn Gly Met Tyr Arg Ile Tyr Asp Met Glu Asn Val Leu

305 310 315 320

Leu Gly Leu Phe Ser Thr Ile His Asp Ser Ile Gln Tyr Val Gln Lys

325 330 335

Asn Ala Gly Lys Leu Thr Thr Glu Thr Glu Lys Lys Ile Trp His

340	345	350
Phe Lys Tyr Pro Ile Phe Phe Leu Cys Ile Gly Leu Asp Leu Gln Ile		
355	360	365
Gly Lys Leu Cys Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Tyr		
370	375	380
Tyr Pro Glu Asp Leu Phe Ile Asp Lys Lys Val Leu Lys Val Ala His		
385	390	395
Val Glu His Glu Glu Thr Leu Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln		
405	410	415
Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile		
420	425	430
Cys Ser His Ser Pro Val Ala Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly		
435	440	445
Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met		
450	455	460
Lys Asn Gln Phe Asn Leu His Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro		
465	470	475
Val Val Ser Gln Ile Ile Asp Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu		
485	490	495
Arg Thr Met Ser Met Pro Lys Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp		
500	505	510
Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys		
515	520	525
Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg		
530	535	540
Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly		
545	550	555
Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His		
565	570	575
Asn Leu Gly Asn Val His Ser Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala		
580	585	590

Ile Ser Val Val Cys Phe Phe Phe Leu Val His

595 600

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 4

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115	120	125
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
130	135	140
<210> 5		
<211> 179		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 5		
Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro		
1	5	10
Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu		
20 25 30		
Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn		
35	40	45
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys		
50	55	60
Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu		
65	70	75
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys		
85 90 95		
Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp		
100	105	110
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg		
115	120	125
Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser		
130	135	140
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
145 150 155 160		
Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp		
165	170	175
Ser Arg Gly		

<210> 6

<211> 173

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu

35 40 45

Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys

50 55 60

Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys

65 70 75 80

Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys

85 90 95

Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val

100 105 110

Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr

115 120 125

Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu

130 135 140

Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu

145 150 155 160

Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser

165 170

<210> 7

<211> 204

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

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

Thr Val Asp Pro Lys Asp Ser Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Thr
 115 120 125
 Thr Val Asp Pro Lys Tyr Asn Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Ile
 130 135 140
 Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Trp Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu
 145 150 155 160
 Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu
 165 170 175

Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu
 180 185 190
 Gly Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
 195 200

<210> 8

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1	5	10	15
Thr Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser			
20	25	30	
Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu			
35	40	45	
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile			
50	55	60	
Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn			
65	70	75	80
Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser			
85	90	95	
Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys			
100	105	110	
Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys			
115	120	125	
Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu			
130	135	140	
Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe			
145	150	155	160
Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe			
165	170	175	
Leu			
<210> 9			
<211> 1311			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 9			
agtctagctg ctgcacaggc tggctggctg gctggctgtct aaggcgtctt ccacgtttt 60			
gccggaggac agagactgac atggaacagg ggaaggccct ggctgtcctc atcctggcta 120			
tcattttct tcaaggtaact ttggcccagt caatcaaagg aaaccacttg gttaagggtgt 180			

atgactatca agaagatgg tcggtactc tgacttgta tgcagaagcc aaaaatatca	240
catggttaa agatggaaag atgatcggt tccttaactga agataaaaaaa aaatggaaatc	300
tggaaagtaa tgccaaggac cctcgaggga tgtatcagtg taaaggatca cagaacaagt	360
caaaaccact ccaagtgtat tacagaatgt gtcagaactg cattgaacta aatgcagcca	420
ccatatctgg ctttctttt gctgaaatcg tcagcattt cgctctgt gttgggtct	480
acttcattgc tggacaggat ggagttgcc agtcgagagc tttagacaag cagactctgt	540
tgcccaatga ccagctctac cagcccccta aggatcgaga agatgaccag tacagccacc	600
ttcaaggaaa ccagttgagg aggaattgaa ctctaggactc agagtagtcc aggtgttctc	660
ctcctattca gtcccagaa tcaaagcaat gcatttgga aagctcctag cagagagact	720
ttagcccta aatctagact caaggttccc agagatgaca aatggagaag aaaggccatc	780
agagcaaatt tgggggttcc tcaaataaaa taaaaataaa aacaataact gtgttcaga	840
agcggccacct attggggaaa attgtaaaag aaaaatgaaa agatcaaata accccctgga	900
tttgaatata atttttgtt ttgtatattt tatttcgtt ttgtataggt tataattcac	960
atggctaaa tattcagtga aagctctccc tccaccgcca tcccctgcta cccagtgacc	1020
ctgttgccct cttagagac aaatttagttt ctctttttt tttttttt ttttttttg	1080
agacagtctg gctctgtcac ccaggctgaa atgcagtggc accatctcg ctcactgca	1140
cctctgcctc ctgggttcaa gggattctcc tgccctcagcc tccgggcag ctgggattac	1200
aggcacacac taccacacac ggctaatttt tgtatttta gtagagacag gttttgctc	1260
tgttgccaa gctggtctcg aactcctgac ctcaagtgtat ccggccgcct c	1311
<210> 10	
<211> 771	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 10	
agagaagcag acatttcta gttcctcccc cactctcc tttccggta ctgtgagtca	60
gcttagggag ggcagcttc acccaggctg atagttcggt gacctggctt tatctactgg	120
atgagttccg ctgggagatg gaacatagca cgtttcttc tggcctggta ctggctaccc	180
ttctctcgca atggggcccc ttcaagatac ctatagagga acttggggac agagtgtttg	240
tgaattgcaa taccagcatc acatgggtag agggaaacggt gggaaacactg ctctcagaca	300
ttacaagact ggacctggaa aaacgcattcc tggaccacacg aggaatataat aggtgtat	360
ggacagatata atacaaggac aaagaatcta ccgtcaagt tcattatcga atgtgccaga	420

gctgtgtgga gctggatcca gccaccgtgg ctggcatcat tgtcaactgat gtcattgccaa	480
ctctgctcct tgcttgga gtcttctgct ttgctggaca tgagactgga aggctgtctg	540
gggctgccga cacacaagct ctgtttaggaa atgaccaggat ctatcagccc ctccgagatc	600
gagatgatgc tcagtagc caccttggag gaaactggc tcgaaacaag tgaacctgag	660
actggtggtc tctagaagca gccattacca actgtaccc ttcccttgc tcagccaata	720
aatatatcct ctttactca gaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa a	771
<210> 11	
<211> 1534	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 11	
tattgtcaga gtcctttgt ttggcctctt aggaaggctg tgggacccag ctttcttcaa	60
ccagtccagg tggaggcctc tgccttgaac gtttcaagt gaggtaaaac ccgcaggccc	120
agaggcctct ctacttcctg tgtgggttc agaaaccctc ctccccctccc agcctcaggat	180
gcctgcttca gaaaatgaag tagtaagtct gctggctcc gccatcttag taaagtaaca	240
gtcccatgaa acaaagatgc agtcggcac tcactggaga gttctggcc tctgccttt	300
atcagttggc gtttggggc aagatggtaa tgaagaaatg ggtggattt cacagacacc	360
atataaaatgc tccatctctg gaaccacagt aatattgaca tgcctcagt atccctggatc	420
tgaataacta tggcaacaca atgataaaaa cataggcggt gaigaggatg ataaaaacat	480
aggcagtgtat gaggatcacc tgtcaactgaa ggaatttca gaattggagc aaagtggta	540
ttatgtctgc tacccagag gaagcaaacc agaagatgctg aacttttac tctacctgag	600
ggcaagagtgtgtgagaact gcatggagat ggatgtgatg tcgggtggca caattgtcat	660
agtggacatc tgcattactg gggcttgct gctgttgtt tactactgga gcaagaatag	720
aaaggccaag gccaaggcctg tgacacgagg agcgggtgct ggccgcaggc aaaggggaca	780
aaacaaggag aggccaccac ctgttccaa cccagactat gagcccatcc ggaaggcaca	840
gcgggacactg tattctggcc tgaatcagag acgcatttgc ccctctggag aacactgcct	900
cccgctggcc caggcttcct ctccagtcctt cctgcgcactc cctgtttctt gggcttagtct	960
tggacccac gagagagaat cgttcctcag cctcatggtg aactcgcgcctt ccctcaggctg	1020
atcccccgct ccctcctccc tgccttctct gctggtaccc agtcctaaaa tattgtctgt	1080
tcctcttcct ttgaagcatc atcagtagtc acaccctcac agctggcctg ccctcttgc	1140
aggatattta ttgtgtctat tcaactccctt cccttggat gtaacttctc cgttcagttc	1200

cctcctttc ttgcatgtaa gttgtccccc atcccaaagt attccatcta cttttctatc	1260
gccgtcccc tttgcagccc tctctggga tggactgggt aaatgttgac agaggccctg	1320
ccccgttcac agatcctggc cctgagccag ccctgtgctc ctccctcccc caacactccc	1380

taccaacccc ctaatccct actccctcca ccccccctcc actgttaggcc actggatggt	1440
catttgcata tcgcgtaaatg tgctctgctc ctcagctgag agagaaaaaa ataaactgtat	1500
tttggctgca agaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaa	1534

<210> 12

<211> 182

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu

1 5 10 15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe

50 55 60

Leu Thr Glu Asp Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp

65 70 75 80

Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro

85 90 95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala

100 105 110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val

115 120 125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln

130 135 140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr

145 150 155 160

Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly

165 170 175

Asn Gln Leu Arg Arg Asn

180

<210> 13

<211> 171

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg

20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val

35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile

50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys

65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His

115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg

130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr

145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys

165 170

<210> 14

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

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

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu

100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met

115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn

165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg

180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

195 200 205

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 15

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 16

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 17

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 18

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 20

Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 21

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 22

Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 23

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 24		
<211> 326		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 24		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
115	120	125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 25

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro			
100	105	110	
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg			
115	120	125	
Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys			
130	135	140	
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro			
145	150	155	160
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
165	170	175	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
180	185	190	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr			
195	200	205	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
210	215	220	
Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
225	230	235	240
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
245	250	255	

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

325 330 335

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

340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 26

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 27

<211> 2268

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

aatatcttgc atgttacaga tttcactgtc cccaccagct tggagacaac atgtgggtct 60

tgacaactct gtcctttgg gttccagttg atggcaagt ggacaccaca aaggcagtga 120

tcacttgc gcccattgg gtcagcggt tccaaggaga aaccgttaacc ttgcactgt 180

aggtgttcca tctgcctggg agcagctcta cacagtggtt tctcaatggc acagccactc 240

agacactcgac ccccaagctac agaatcacct ctgccagttt caatgacagt ggtgaataca 300

gggtccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc cacagaggct 360

ggctactact gcagggtctcc agcagagtct tcacggaaagg agaacctctg gccttgagg 420

gtcatgcgtg gaaggataag ctgggttaca atgtgttta ctatcgaaat ggcaaaggct 480

ttaagttttt ccactgaaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata agtcacaatg 540

gcacccatcca ttgttcaggc atggaaagc atcgttacac atcggcggg atatctgtca 600

ctgtgaaaga gctatttcca gtcgttgc tgaatgcac tgtgacatcc ccactcctgg 660

agggaaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgtt cttgcagagg cctgggttgc 720

agctttactt ctcccttctac atggcagca agaccctgcg aggccggaaac acatcctctg 780

aataccaaat actaactgtc agaagagaag actctgggtt atactgggtc gaggctgcca 840

cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gttcaagtg cttggcctcc 900

agttaccaac tcctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggaa ataatgttt 960

tagtgaacac tttttcttgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag aaaaagtggg 1020

atttagaaat ctctttggat tctggcatg agaagaaggt aatttccacg cttcaagaag 1080

acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag ctgcggaaag 1140

gggtgcaccc gaaggagccc cagggggcca cgtgcggcgt gtcgtggg tggccatcga 1200

tctggaccgt cccctgccc cttgtcccc gtgagcactg cgtacaaaca tccaaaagtt 1260

caacaacacc agaactgtgt gtctcatgtt atgttaactct taaagcaaataatgaactg 1320

acttcaactg ggatacattt ggaaatgtgg tcatcaaaga tgacttgaaa tgaggcctac 1380

tctaaagaat tcttggaaaaa cttacaagtc aagcctagcc tgataatcct attacatagt 1440

ttgaaaataa gtattttatt tctcagaaca aggtaaaaag gtgagtggtt gcatatgtac 1500

agaagattaa gacagagaaa cagacagaaa gagacacaca cacagccagg agtggtaga	1560
tttcagggag acaagaggga atagtataga caataaggaa ggaatagta cttacaaatg	1620
actcctaagg gactgtgaga ctgagaggc tcacgcctct gtgttcagga tacttagttc	1680
atggctttc tcttgactt tactaaaaga gaatgtctcc atacgcgttc taggcataca	1740

agggggtaac tcatgtatgaaatggatgt gttattcttg ccctcttt tgaggctc	1800
tcataacccc tctatttcta gagacaacaa aaatgctgcc agtccttaggc ccctgccctg	1860
taggaaggca gaatgtact gttctgttt tttaacgatt aagtccaaat ctccaagtgc	1920
ggcactgcaa agagacgctt caagtggga gaagcggcga taccatagag tccagatctt	1980
gcctccagag attigctta cttccctgat ttctggta ctaatttagct tcaggatacg	2040
ctgctctcat acttgggctg tagttggag aaaaaatatt ttctgccac tgttaacat	2100
agctgaggtt aaaaactgaac tatgtaaatg actctactaa aagtttaggg aaaaaaaaca	2160

ggaggagtat gacacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2220
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2268

<210> 28

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln

1 5 10 15

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser

20 25 30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu

35 40 45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln

50 55 60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser

65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile

85 90 95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg

100	105	110
Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys		
115	120	125
Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe		
130	135	140
Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile		
145	150	155
Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr		
165	170	175
Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro		
180	185	190
Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val		
195	200	205
Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln		
210	215	220
Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn		
225	230	235
Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly		
245	250	255
Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg		
260	265	270
Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro		
275	280	285
Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu		
290	295	300
Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys		
305	310	315
Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys		
325	330	335
Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Leu Lys		
340	345	350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys

355

360

365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr

370

<210> 29

<211> 1396

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

gggatgacta tggagaccca aatgtctcg aatgtatgtc ccagaaacct gtggctgctt	60
caaccattga cagtttgct gctgctggct tctgcagaca gtcaagctgc tcccccaaag	120
gctgtgctga aacttgagcc cccgtggatc aacgtgctcc aggaggactc tgtgactctg	180
acatgccagg gggctcgag ccctgagagc gactccatc agtggttcca caatggaaat	240
ctcattccca cccacacgca gcccagctac aggttcaagg ccaacaacaa tgacagcggg	300

gagtagcacgt gccagactgg ccagaccaggc ctcagcgacc ctgtgcatact gactgtgctt	360
tccgaatggc tggtgctcca gaccctcac ctggagttcc aggagggaga aaccatcatg	420
ctgaggtgcc acagctggaa ggacaaggct ctggtaagg tcacattttt ccagaatgga	480
aaatcccaga aattctccca ttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt	540
cacagtggtg attaccactg cacaggaaac ataggttaca cgctgttctc atccaaggct	600
gtgaccatca ctgtccaagt gcccagcatg ggcagctt caccaatggg ggtcatttg	660
gctgtggtca ttgcgactgc tgttagcagcc attgttgctg ctgttagtggc cttgtatctac	720

tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatcctg tgaaggctgc ccaatttgag	780
ccacccggac gtcaaattgt tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac	840
tatgaaacag ctgacggcggt ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgtatgt	900
aaaacatctt acctgactct tcctccaaac gaccatgtca acagtaataa ctaaagagta	960
acgttatgcc atgtggtcat actctcagct tgctgagttt atgacaaaaa gagggaaatt	1020
gttaaaggaa aattnaatg gagactggaa aaatctttag caaacaaaaac cacctggccc	1080
tttagaaatag cttaacttt gcttaaacta caaacacaag caaaacttca cggggtcata	1140

ctacatacaa gcataagcaa aacttaactt ggatcatttc tggtaatgc ttatgtttaga	1200
aataagacaa ccccaagccaa tcacaaggcag cctactaaca tataattagg tgacttaggaa	1260
catttctaaaga agatacctac ccccaaaaaa caattatgttta attgaaaaacc aaccgattgc	1320

ctttatgg ctccacatt ttccaataa atactgcct gtgactaaaa aaaaaaaaaa 1380
 aaaaaaaaaa aaaaaa 1396

<210> 30

<211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu

1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
 20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp

35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
 50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu

65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
 85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
 100 105 110

Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
 115 120 125

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala

165 170 175

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr

180 185 190

Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser

195 200 205

Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala

210 215 220

Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys

225 230 235 240

Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala

245 250 255

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

260 265 270

Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met

275 280 285

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu

290 295 300

Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn

305 310 315

<210> 31

<211> 1497

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

tgtgactgct gtgctctggg cgccagctcg ctccagggag tcatggaaat cctgtcatc 60

ttacctgtcc ttgccactga gagtgactgg gctgactgca agtccccca gccttgggt 120

catatgttgc tgtggacagc tgtgttattc ctggcttcgt ttgttggac acctgcagct 180

cccccaaagg ctgtgtgaa actcgagccc cagtggatca acgtgttcca ggaggactct 240

gtgactctga catgccgggg gactcacagc cctgagagcg actccattca gtggttccac 300

aatggaaatc tcatccccac ccacacgcag cccagctaca ggttcaaggc caacaacaat 360

gacagcgggg agtacacgtg ccagactggc cagaccagcc tcagcgaccc tgtgcatttg 420

actgtgtttt ctgagtggct ggtgttccag accccttacc tggagttcca ggagggagaa 480

accatcggtgc tgagggtgcca cagctggaaag gacaaggctc tggtaaggt cacattttc 540

cagaatggaa aatccaagaa atttcccgatcgatccca acttctccat cccacaagca 600

aaccacagtc acagtggta ttaccactgc acagggaaaca taggctacac gctgtactca	660
tccaaaggctg tgaccatcac tgtccaagct cccagcttt acccgatggg gatcatttg	720
gctgtggtca ctgggattgc tgtagcggcc atttgtgctg ctgttagtggc cttgatctac	780
tgccaggaaaa agcggatttc agccaatccc actaattctg atgaggctga caaagggtgg	840
gctgagaaca caatcaccta ttcacttctc atgcacccgg atgctctgga agagcctgat	900

gaccagaacc gtat tagtc tccattgtct tgcattggga tttgagaaga aaatcagaga	960
gggaagatct ggtat cccttgcctt ggctaaatt ccccttgggg aggacaggga gatgctgcag	1020
ttccaaaaga gaaggtttct tccagagtca tctacctgag tcctgaagct ccctgtcctg	1080
aaagccacag acaatatggt cccaaataac cgactgcacc ttctgtgcctt cagctctct	1140
tgacatcaag gctttccgt tccacatcca cacagccaaat ccaattaatc aaaccactgt	1200
tattaaacaga taatagcaac ttggaaatg cttatgttac aggttacgtg agaacaatca	1260
tgtaatcta tatgatttca gaaatgttaa aatagactaa cctctaccag cacattaaaa	1320

gtgattgttt ctgggtgata aaattattga tgat ttttat tttcttatt tttctataaa	1380
gatcatatat tactttata ataaaacatt ataaaaacaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1440
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa	1497

<210> 32

<211> 291

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp

1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr

20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro

35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu

50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp

65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln

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

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Ser Gly Glu Tyr Thr

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

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

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

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg

165	170	175
-----	-----	-----

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly

180	185	190
-----	-----	-----

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile

210	215	220
-----	-----	-----

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr

260	265	270
-----	-----	-----

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln

275	280	285
-----	-----	-----

Asn Arg Ile

290		
-----	--	--

<210> 33

<211> 2137

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

cttgtccact ccagtgtggc atcatgtggc agctgctcct cccaactgct ctgctacttc	60
tagtttcagc tggcatgcgg actgaagatc tcccaaaggc tgtggtgttc ctggagcctc	120
aatggfacag ggitgctcgag aaggacatg tgactctgaa gtgccaggaa gcctactccc	180
ctgaggacaa ttccacacag tggttcaca atgagagcct catctcaagc caggcctgca	240
gctacttcat tgacgctgcc acagttgacg acagtggaga gtacaggtgc cagacaaacc	300
tctccaccct cagtgacccg gtgcagctag aagtccatat cggtggctg ttgctccagg	360

ccccctcggtg ggtgttcaag gaggaagacc ctattcacct gaggtgtcac agctggaaga	420
acactgtct gcataaggc acatatttac agaatggcaa aggaggaa tatttcatc	480
ataattctga ctctacatt caaaagcca cactcaaaga cagcgctcc tacttctgca	540
gggggcttgt tgggagtaaa aatgtgttt cagagactgt gaacatcacc atcaactcaag	600
gtttgtcagt gtcaaccatc tcatcattt ttccacctgg gtaccaagtc tctttctgct	660
tggtgatggt actcctttt gcagtggaca caggactata ttctctgtg aagacaaaca	720
ttcgaagctc aacaagagac tggaaggacc ataaattaa atggagaaag gaccctcaag	780

acaatgacc cccatccat ggggtaata agagcagtag cagcagcatc tctgaacatt	840
tctctggatt tcaacccca tcattcttag gcctctac aagcagcagg aaacatagaa	900
ctcagagcca gatcccttat ccaactctcg actttcctt ggtctccagt ggaaggaaa	960
agcccatgat ctcaagcag ggaagccca gtgagtagct gcattcttag aaattgaagt	1020
ttcagagcta cacaacact tttctgtcc caaccgttcc ctcacagcaa agcaacaata	1080
caggctaggg atggtaatcc tttaaacata caaaaattgc tctgttata aattaccag	1140
tttagagggg aaaaaaaaaac aattattcct aaataaatgg ataagttagaa ttaatggtg	1200

aggcaggacc atacagagtg tgggaactgc tgggatcta ggaaattcag tggaccat	1260
gaaagcatgg ctgagaaata gcaggtatgc caggatagtc taagggaggt gttccatct	1320
gagcccagag ataagggtgt ctccctagaa cattagccgt agtggatta acagggaaatc	1380
atgaggggtga ctagaaattg agtcttccag gggactctat cagaactgga ccatctcaa	1440
gtatataacg atgagtctc ttaatgctag gagtagaaaa tggcctagg aagggactg	1500
aggattgcgg tgggggtgg ggtggaaaag aaagtacaga acaaaccctg tgtcactgtc	1560
ccaagttgct aagtgaacag aactatctca gcatcagaat gagaaagcct gagaagaaag	1620

aaccaaccac aagcacacag gaaggaaagc gcaggagggtg aaaatgctt cttggccagg	1680
gtagtaagaa ttagaggta atgcagggac tgtaaaacca cttttctgc ttcaatct	1740
aattcctgtg tagttgtt cattgcattt attaaacaaa tgggtataa ccaataactaa	1800

atgtactact gagttcgct gagttaagtt atgaaacttt caaatccttc atcatgtcag	1860
ttccaatgag gtggggatgg agaagacaat tgttgttat gaaagaaaagc ttttagctgtc	1920
tctgtttgt aagcttaag cgcaacattt ctgggttcca ataaagcatt ttacaagatc	1980
ttgcaitcta ctcttagata gaagatggaa aaaccatggt aataaaatat gaatgataaa	2040

aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa	2100
aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaa	2137

<210> 34

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Val Ser Ala

1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln

195 200 205

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

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp

225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys

245

250

<210> 35

<211> 820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

cactccagtg tggcatcg tggcagtc tcctccaaac tgctctgcta cttagtt	60
cagctggcat gcggactcaa gatctccaa aggctgtggt gttccctggag cctcaatgg	120
acacgtgtct tgagaaggac agtgtgactc tgaagtgcac gggagcctac tcccctgagg	180
acaattccac acagtggttt cacaatgaga gcctcatctc aagccaggcc tcgagctact	240

tcattgacgc tgccacagtc aacgacagtg gagagtacag gtgccagaca aacctctcca	300
ccctcagtga cccgggtcag ctagaagtcc atatcggtc gctgttgctc caggcccctc	360
ggtgggttt caaggaggaa gaccctattc acctgaggtg tcacagctgg aagaacactg	420
ctctgcataa ggtcacatat ttacagaatg gcaaagacag gaagtatTTT catcataatt	480
ctgacttcca cattccaaaa gccacactca aagatagcgg ctctacttc tgcagggggc	540
tttgtggag taaaaatgtg tcttcagaga ctgtgaacat caccatca ctaaggTTTgg	600
cagtgtcaac catctcatca ttcttcac ctgggtacca agtctttc tgcttggtga	660

tggtaactcct ttttgcgtg gacacaggac tatatttctc tgtgaagaca aacatttcaa 720
gctcaacaag agactggaag gaccataaac tttaatggag aaaggaccct caagacaaat 780
gacccccattc ccatgggagt aataagagca gtggcagcag 820

<210> 36

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Val Ser Ala

1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

20 25 30

Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln

195 200 205

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

210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile

225 230

<210> 37

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
225	230	235
240		
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Asn Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
320		
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 38		
<211> 326		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 38		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
15		
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

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

 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 39

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 40

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 41		
<211> 112		

<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 41			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			

50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn		
85	90	95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 42		
<211> 122		
<212> PRT		

<213> Rattus norvegicus

<400> 42

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 112

<212>

> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 43

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 44

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 44

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 45

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

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

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

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

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

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

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

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

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

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

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

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

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

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

260	265	270
-----	-----	-----

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

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His

325 330 335

His His

<210> 46

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225 230 235 240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

325

330

335

<210> 47

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 47

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

195 200 205

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

210 215 220

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

225	230	235	240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
245	250	255	
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
260	265	270	
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
275	280	285	
Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
290	295	300	
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
305	310	315	320
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
325	330	335	
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
340	345	350	
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly			
355	360	365	
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
370	375	380	
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
385	390	395	400
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
405	410	415	
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
420	425	430	
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His			
435	440	445	
His His			
450			
<210> 48			
<211> 222			
<212> PRT			

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 49

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

450	455	
<210> 50		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 50		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Leu Gly		
1	5	10
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn		
20	25	30
Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser		
35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
160		
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 51

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 51

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Cys Ala Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 52

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 52

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Se

1

55

115

Amer. Jour. Hyg. Med. Sci.

C1 B A1 S H S C A S S C1 S I V 1 H

Bar - A - I - L - L - H - T - L - U - 1 - S - A - A - P - B - S - G - 1 - U - 1 - R

50 55 60

Acp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Acp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 54

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
180	185	190
Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
195	200	205
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
210	215	220
Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro		
225	230	235
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
245	250	255
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp		
260	265	270
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
275	280	285
Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
290	295	300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
305	310	315
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
325	330	335
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu		
340	345	350
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
355	360	365
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
370	375	380
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
385	390	395
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn		
405	410	415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu His His His His His His His
 435 440 445

<210> 55

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Leu Asp		
435	440	445
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys		
450	455	

<210> 56			
<211> 219			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 56			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	

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

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

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 57

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 57

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys
 325 330 335
 <210> 58
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 58
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 1 5 10 15

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 20 25 30
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 35 40 45
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 65 70 75 80
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 85 90 95
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 130 135 140
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 145 150 155 160
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 165 170 175
 Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 180 185 190
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 195 200 205
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 210 215 220
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 225 230 235 240
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
 245 250 255
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

260 265 270

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

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His

325 330 335

His His

<210> 59

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 59

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

225 230

<210> 60

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 60

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 61

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210

> 62

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
160		
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys		
225	230	235
240		
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 63

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 64

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 64

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 65

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 66

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 67

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

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

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 68

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

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

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 69

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 69

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

Cly Cln Cly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

70

<211> 12

• 111

210 *American*

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 71

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 72

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 73

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 75
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 75

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

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

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

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

<210> 76

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 76

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

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

<210> 77

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 77

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

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
 50 55 60

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

<210> 78

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 78

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 79

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 81

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 82

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 82

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 83

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 84

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 86

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 87

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 88

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 89
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 89

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 90
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 90

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 91

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 92

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 93

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 94

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 94

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

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

<210> 95

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 95

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 96

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 97

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
100	105	110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 98

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 98

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 99

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 100

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 101

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 102

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

<210> 103

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 103

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

20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 104		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 104		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 106

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 107

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 108

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 109

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 110

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

<210> 111

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 111

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 112

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

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

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 113

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 113

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 114

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 117

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 118			
<211> 122			
<212>			
> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 118			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 119

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 120

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 121		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 121		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
20	25	30

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 122		

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 123

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 124

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 124

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 125
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence

<400> 125
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

<210> 126
<211> 122
<212>
> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 127

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 128

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 129

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 129

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 130
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 130

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 131

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 132

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 132

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

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

<210> 133

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 133

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

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35		40													45
Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
<210> 134
<211> 122
<212
> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 134
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

<210> 135

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 136

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 137

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 138		
<211> 124		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 138		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Asp		
100	105	110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 139		
<211> 128		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 139		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

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

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Ser

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

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

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

<210> 140

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

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

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

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

<210> 141

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 141

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 142

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 143

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 144
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 144

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 145
 <211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 146

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 146

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 147
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 147
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

<210> 148

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 149

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

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

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 150

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Phe Tyr Tyr Ala Glu

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

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 151		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 151		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gly Tyr Tyr Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Val Asp Ala Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 152		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 152		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Leu Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 153

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Pro Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 154
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 154

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

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

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

115 120
<210> 155
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 156

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Val Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

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

<210> 157

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Phe Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 158

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gly Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 159

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Ile Ala Glu

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
100	105	110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 160

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 160

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

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

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

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Leu Ala Glu

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

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

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

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 161

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Pro Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 162

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gln Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 163

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Thr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 166

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 166

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 167

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 168

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 169

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 170

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Asp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 171

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 171

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

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

<210> 172

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 172

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 173

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 174

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 175

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Asp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 176

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Glu Glu Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115
<210> 177
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 177
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
Val Ser Ser
 115
<210> 178
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 179			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 179			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Glu Ser Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			

100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 180		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 180		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
20	25	30
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 181		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 181		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

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

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

115
 <210> 182
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 182
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 183		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 183		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

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

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

115			
<210> 184			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 184			

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 185

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Ser Phe

50 55 60

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

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 186			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 186			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			

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

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 187			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 187

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

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

<210> 188

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 188

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 189

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 190

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 191

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 192

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 193

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 193

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

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

<210> 194

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 194

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 196

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 197

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 197

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 198

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 198

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 199
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 199
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser

115
 <210> 200
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 200

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 202			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 202			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			

1	5	10	15
Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 203			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Artificial			

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 203

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			

<210> 204

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 205

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 206

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 207

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 208

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 208

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Tyr Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 209

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			

<210> 210

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 211

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 212

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20	25	30
----	----	----

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
----	----	----

Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100	105	110
-----	-----	-----

Val Ser Ser

115

<210> 213

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 214

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Tyr Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 215

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 215

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 216

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile

65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 217

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 217

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
<210> 218
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 218
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ile Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
<210> 219
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 219
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 220

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 220

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 221

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 221

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Val Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 222

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 222

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Pro Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 223			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 223			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 224			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 224

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Phe Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 225

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 226

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 226

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Met Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 227

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 227

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 228

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 228

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 231

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 231

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His His
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 232

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 232

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Leu

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 233

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 233

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Met

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 234

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 235

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Pro			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 236			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 236			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Gln			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			

100	105	110
<210> 237		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 237		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15												
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Val
20				25				30							
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
35					40				45						
Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
50					55			60							
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile

65	70	75	80												
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
85		90				95									
Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys

100	105	110
<210> 238		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 238		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15												
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Trp
20				25				30							
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 239

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 240

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Glu Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 241

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 241

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Phe Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 242

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 242

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Gly Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 243

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 243

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg His Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 244

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 244

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Met Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 245

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 245

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 246

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 246

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 247

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 247

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 248

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 248

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 249

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 249

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 250			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 250			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 251			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 251

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<Z10> 252

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 252

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 253

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 253

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Phe Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 254

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 254

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser His Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
<210> 255
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 255
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ile Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 256

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 256

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Gln	Ser	Ser
		Leu	Val
		His	Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr	Leu	His	Trp
Leu	Tyr	Gln	Gln
		Lys	Pro
		Gly	Gln

35	40	45
----	----	----

Pro	Arg	Leu	Leu
Ile	Tyr	Lys	Val
Ser	Met	Arg	Phe
		Gly	Ser
		Gly	Gly

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser	Arg	Val	Glu
Ala	Glu	Asp	Val
		Gly	Gly
		Val	Tyr
		Tyr	Tyr
		Cys	Gly
		Gln	Gly

85	90	95
----	----	----

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 257

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 257

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Gln	Ser	Ser
		Leu	Val
		His	Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr	Leu	His	Trp
Leu	Tyr	Gln	Gln
		Lys	Pro
		Gly	Gln

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 258

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 258

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Trp Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 259

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 259

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 260

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 260

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Gly Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 261

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 261

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 262

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 262

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 263
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 263
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

	100	105	110
<210>	264		
<211>	112		
<212>	PRT		
<213>	Artificial		
<220><223>	An artificially generated sequence		
<400>	264		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Met Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 265
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 265

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
	20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asn Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 266

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 266

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 267

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 267

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 268

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 268

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 269

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 269

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 270

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 270

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 271

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 271

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 272

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 272

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe His Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 273

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 273

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 274

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 274

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Leu Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 275

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 275

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Met Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 276

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 276

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 277			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 277			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Gln Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 278			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 278

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

210 275

<Z11> 11z

TR1

<215> Artificial

220

$\langle \chi_{100} \rangle = 27.5$

Asp 116 var met Thr 118 ser Tyr 120 ser Lys 122 Tyr 124 var Thr 126 asp

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gl

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Val

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 280

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 280

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 281

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 281

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 282

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 282

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 283

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 283

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Cys	Arg	Ser
			Gln
			Ser
			Leu
			Val
			His
			Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr		Leu	His
		Trp	Tyr
		Gln	Gln
		Lys	Pro
			Gly
			Gln
			Ala

35	40	45
----	----	----

Pro	Arg	Leu	Leu
Ile	Tyr	Lys	Val
Ser		Asn	Arg
		Phe	Ser
		Gly	Val
			Pro

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser	Arg	Val	Glu
Ala	Glu	Asp	Val
		Gly	Gly
		Val	Tyr
		Tyr	Tyr
		Cys	Phe
			Gln
			Gly

85	90	95
----	----	----

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 284

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 284

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Cys	Arg	Ser
			Gln
			Ser
			Leu
			Val
			His
			Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr		Leu	His
		Trp	Tyr
		Gln	Gln
		Lys	Pro
			Gly
			Gln
			Ala

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 285

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 285

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 286

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 286

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 287

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 287

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 288

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 288

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 289

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 289

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 290
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 290
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

	100	105	110
<210>	291		
<211>	112		
<212>	PRT		
<213>	Artificial		
<220><223>	An artificially generated sequence		
<400>	291		

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20		25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35		40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50		55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr			
	85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 292
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> An artificially generated sequence
<400> 292

1	5	10	15												
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
20								25					30		
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 293

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 293

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln His Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 294

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 294

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 295

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 295

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 296

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 296

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 297

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 297

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 298

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 298

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 299

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 299

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 300

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 300

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20	25	30
Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 301		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 301		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser		
20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		

65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 302		

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 302

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 303

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 303

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 304			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 304			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 305			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 305

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 306

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 306

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 307

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 307

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 308

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 308

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 309

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 309

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 310

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 310

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15												
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Pro	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
20				25											
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
35					40										
Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
50					55										
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly
85					90					95					
Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
100					105					110					

<210> 311

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 311

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15												
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
20				25											
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
35					40										

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 312

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 313

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 313

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 314

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 314

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 315

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 315

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 316

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 316

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 317
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 317
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
<210> 318		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 318		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 319			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 319			

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 320

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 320

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 321

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 321

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 322

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 322

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 323

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 323

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 324

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 324

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 325

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 325

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Ser			

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 326

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 326

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Thr

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 327

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 327

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95
 Thr Gln Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 328

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 328

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 329

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 329

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 330

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 330

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 331			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 331			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 332			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 332

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 333

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 333

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 334

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 334

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 335

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 335

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 336

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 336

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 337

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 337

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Arg	Ser	Glu	Ser
Val	Pro	Val	His
			Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr		Leu	His
Trp		Tyr	Gln
		Lys	Gln
		Pro	Gly
			Gln
			Ala

35	40	45
----	----	----

Pro	Arg	Leu
Leu		Ile
Tyr		Tyr
Lys		Val
		Ser
		Asn
		Arg
		Phe
		Trp
		Gly
		Val
		Pro

50	55	60
----	----	----

Asp	Arg	Phe
Phe	Ser	Gly
Ser	Gly	Ser
		Gly
		Thr
		Asp
		Phe
		Thr
		Leu
		Lys
		Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser	Arg	Val	Glu
Ala	Glu	Asp	Val
			Gly
			Val
			Tyr
			Tyr
			Cys
			Tyr
			Gln
			Gly

85	90	95
----	----	----

Thr	Gln	Val
Pro	Gly	Pro
Tyr	Gly	Tyr
Thr	Gln	Gly
Phe		Thr
		Lys
		Leu
		Glu
		Ile
		Lys

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 338

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 338

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Arg	Ser	Glu	Ser
Val	Pro	Val	His
			Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr		Ile	His
Trp		Tyr	Gln
		Lys	Gln
		Pro	Gly
			Gln
			Ala

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 339

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 339

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 340

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 340

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 341

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 341

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 342

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 342

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 343

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 343

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 344
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 344
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
<210> 345		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 345		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Gln	Pro	Pro
	Val	His	Ser
20		25	
Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr	Leu	His	Trp
Trp	Tyr	Gln	Gln
Lys	Pro	Gly	Gln
			Ala
35		40	
Pro	Arg	Leu	Leu
Ile	Tyr	Lys	Val
Asn	Arg	Phe	Ser
		Gly	Gly
		Ser	Gly
		Gly	Thr
		Asp	Phe
		Phe	Ser
		Ser	Gly
		Gly	Thr
		Asp	Phe
		Phe	Thr
		Thr	Leu
		Leu	Lys
		Lys	Ile
50		55	
Asp	Arg	Phe	Ser
		Gly	Ser
		Gly	Ser
		Ser	Gly
		Gly	Thr
		Asp	Phe
		Phe	Thr
		Thr	Leu
		Leu	Lys
		Lys	Ile

65	70	75	80
Ser	Arg	Val	Glu
Ala	Glu	Asp	Val
Gly	Val	Gly	Val
	Tyr	Tyr	Tyr
	Cys	Thr	Gln
	Thr	Gly	Gly
85		90	
Thr	Gln	Val	Pro
		Tyr	Tyr
		Phe	Gly
		Gln	Gly
		Gly	Thr
		Thr	Lys
		Lys	Leu
		Leu	Glu
		Glu	Ile
		Ile	Lys
100		105	
Asp	Arg	Val	Pro
		Val	Tyr
		Tyr	Gly
		Gly	Thr
		Thr	Leu
		Leu	Lys
		Lys	Ile

<210> 346	<211> 112	<212> PRT
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 346		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Gln	Ser	Pro
	Val	His	Val
		Trp	Tyr
		Gln	Gln
		Gln	Lys
		Lys	Pro
		Pro	Gly
		Gly	Gln
		Gln	Ala
20		25	
Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr	Ile	His	Trp
Trp	Tyr	Gln	Gln
Lys	Pro	Gly	Gln
			Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 347

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 347

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 348

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 348

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 349

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 349

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 350

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 350

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 351

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 351

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 352

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 352

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly			

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 353

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 353

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 354

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 354

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 355

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 355

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 356

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 356

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 357

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 357

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 358			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 358			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 359			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 359

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Asn	Arg	Gln	Thr
Asp	Arg	Gln	Tyr
Asn	Arg	Gln	Leu
Asp	Arg	Gly	Ile
Ser	Arg	Ser	Tyr
Gly	Phe	Gly	Asp
Ser	Ser	Gly	Phe
Gly	Gly	Thr	Asp
Val	Asp	Asn	Asn
Glu	Val	Arg	Arg
Ala	Glu	Leu	Leu
Gly	Asp	Ile	Ile
65	70	75	80
Ser	Arg	Val	Glu
Asp	Arg	Glu	Ala
Val	Glu	Asp	Gly
Gly	Asp	Val	Gly
Val	Gly	Tyr	Tyr
Tyr	Tyr	Cys	Gln
Cys	Gln	Gly	Gly
85	90	95	
Thr	Gln	Val	Pro
Gly	Gly	Tyr	Tyr
Gly	Gly	Asp	Asp
Val	Asp	Gly	Asp
Pro	Gly	Asn	Arg
Tyr	Asp	Arg	Arg
Asn	Asp	Leu	Leu
Asn	Asp	Ile	Ile
100	105	110	

<210> 360

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 360

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Asn	Arg	Gln	Thr
Asp	Arg	Gln	Leu
Asn	Arg	Gly	Ile
Asp	Arg	Ser	Tyr
Asn	Arg	Gly	Asp
Asp	Arg	Ser	Gly
Asn	Arg	Gly	Thr
Asp	Arg	Gly	Asp
Ser	Arg	Ser	Gly
Gly	Phe	Gly	Phe
Ser	Ser	Gly	Asp
Gly	Gly	Thr	Asp
Val	Asp	Asn	Asn
Glu	Val	Arg	Arg
Ala	Glu	Leu	Leu
Gly	Asp	Ile	Ile
65	70	75	80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 361

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 361

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 362

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 362

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

100 105 110

<210> 363

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 363

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

100 105 110

<210> 364

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 364

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Arg
Ser	Gln	Ser	Leu
	Leu	Val	His
		Ser	Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn	Thr
Tyr	Leu	His	Trp
Leu		Tyr	Tyr
		Gln	Lys
		Pro	Gly
		Gln	Ser

35	40	45
----	----	----

Pro	Gln	Leu
Leu	Ile	Tyr
Lys		Val
Val		Ser
		Asn
		Arg
		Phe
		Ser
		Gly
		Ser
		Gly
		Thr
		Asp
		Phe
		Ser
		Gly
		Ser
		Gly
		Thr
		Asp
		Phe
		Ser
		Gly
		Val
		Ile
		Gly

50	55	60
----	----	----

Asp	Arg	Phe
Tyr	Asn	Ser
Leu	Arg	Gly
	Phe	Ser
	Ser	Gly
	Gly	Ser
	Ser	Gly
	Gly	Thr
	Thr	Asp
	Asp	Phe
	Phe	Ser
	Ser	Gly
	Gly	Val
	Val	Ile
	Ile	Tyr
	Tyr	Leu
	Leu	His
	His	Trp
	Trp	Tyr
	Tyr	Cys
	Cys	Gly
	Gly	Gln
	Gln	Gly

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser	Arg	Val	Glu
Ala	Glu	Asp	Val
Glu			Gly
			Val
			Tyr
			Tyr
			Cys
			Gly
			Gln
			Gly

85	90	95
----	----	----

Thr	Gln	Val
Pro	Gly	Pro
Tyr	Gln	Tyr
Thr	Thr	Phe
Phe	Phe	Gly
Gly	Gly	Gln
Gln	Gly	Gly
Thr	Thr	Asp
Lys	Lys	Phe
Val	Val	Ser
Glu	Glu	Gly
Ile	Ile	Ile
Glu	Glu	Glu

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 365

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 365

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu	Pro	Ala	Ser
Ile	Ser	Cys	Gln
Ser	Ala	Ala	Ser
	Ser	Glu	Ser
		Ser	Leu
		Leu	Val
		Val	His
			Ser

20	25	30
----	----	----

Asn	Arg	Asn
Asn	Arg	Asn
Thr	Tyr	Thr
Tyr	Leu	His
Leu		Trp
		Tyr
		Leu
		Gln
		Lys
		Pro
		Gly
		Ser
		Gln
		Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
 100 105 110

<210> 366

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 366

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 367

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 367

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 368

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 368

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 369

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 369

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
 100 105 110

<210> 370

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 370

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
 100 105 110
 <210> 371
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 371
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

100	105	110
<210> 372		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 372		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu			
100	105	110	

<210> 373		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 373		

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 374

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 374

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 375

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 375

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 376

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 376

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 377

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 377

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 378

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 378

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 379

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 379

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly			

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 380

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 380

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 381

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 381

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 450 455

<210> 382
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys		
450	455	
<210> 383		
<211> 458		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 383		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
210	215	220	
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 384

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 384

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro

225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

245	250	255
-----	-----	-----

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

260	265	270
-----	-----	-----

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

290	295	300
-----	-----	-----

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

305	310	315
-----	-----	-----

320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

325	330	335
-----	-----	-----

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu

340	345	350
-----	-----	-----

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

355	360	365
-----	-----	-----

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370	375	380
-----	-----	-----

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

385	390	395
-----	-----	-----

400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

405	410	415
-----	-----	-----

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420	425	430
-----	-----	-----

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435	440
-----	-----

<210> 385

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 385

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

245	250	255
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp		
260	265	270
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
275	280	285
Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
290	295	300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
305	310	315
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
325	330	335
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu		
340	345	350
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
355	360	365
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
370	375	380
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
385	390	395
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn		
405	410	415
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
420	425	430
Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	
<210> 386		
<211> 440		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 386		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

1	5	10	15
Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
115	120	125	
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
130	135	140	
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
165	170	175	
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
180	185	190	
Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
195	200	205	
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys			
210	215	220	
Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro			
225	230	235	240
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
245	250	255	

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

275 280 285

Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu

340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420 425 430

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 387

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 387

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

260	265	270
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
275	280	285
Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
290	295	300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
305	310	315
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
325	330	335
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu		
340	345	350
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
355	360	365
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
370	375	380
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
385	390	395
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn		
405	410	415
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
420	425	430
Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	
<210> 388		
<211> 458		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 388		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		

20	25	30
----	----	----

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50	55	60
----	----	----

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85	90	95
----	----	----

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165	170	175
-----	-----	-----

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195	200	205
-----	-----	-----

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210	215	220
-----	-----	-----

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245	250	255
-----	-----	-----

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260	265	270
-----	-----	-----

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 389

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 389

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys

1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn			
65	70	75	80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
210	215	220	
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 390

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 390

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro

225 230 235 240

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 <210> 391
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 391

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys		
450	455	
<210> 392		
<211> 458		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		

<400> 392

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 393

<211> 447

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 393

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro

225 230 235 240

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 394

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 394

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro

225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 420 425 430
 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 <210> 395
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence

<400> 395

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Pro
 225 230 235 240

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 396

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	445
<210> 397		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 397		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
210	215	220	
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 398

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 398

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
210	215	220	
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 399

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><233> An artificially generated sequence

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
20	25	30													
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45													
Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
50	55	60													
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
65	70	75	80												
Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
85	90	95													
Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp
100	105	110													
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
115	120	125													
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
130	135	140													
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145	150	155	160												
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
165	170	175													
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
180	185	190													
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
195	200	205													
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
210	215	220													
Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro
225	230	235	240												
Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
245	250	255													

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 <210> 400
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 400
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	445
<210> 401		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 401		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		

20	25	30
----	----	----

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
160		

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 402

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 402

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser		
65	70	75
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro		
225	230	235
Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 403

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 403

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn		
85	90	95
Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser		
115	120	125
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys		
130	135	140
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
145	150	155
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr		
180	185	190
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val		
195	200	205
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
225	230	235
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
245	250	255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
260	265	270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His

435 440 445

His His

450

<210> 404

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 404

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 115 120 125

 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190

 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260	265	270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
275	280	285
Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
290	295	300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
305	310	315
320		
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
325	330	335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
340	345	350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly		
355	360	365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
370	375	380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
385	390	395
400		
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
405	410	415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
420	425	430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His		
435	440	445
His His		
450		
<210> 405		
<211> 222		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 405		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro			
115	120	125	
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu			
130	135	140	
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn			
145	150	155	160
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser			
165	170	175	
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala			
180	185	190	
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly			
195	200	205	
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215	220	
<210> 406			
<211> 222			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			

<400> 406

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro			
115	120	125	
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu			
130	135	140	
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn			
145	150	155	160
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser			
165	170	175	
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala			
180	185	190	
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly			
195	200	205	
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215	220	

<210> 407

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 407

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 408

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 408

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 409

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 409

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20

25

30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35

40

45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50

55

60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65

70

75

80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85

90

95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115

120

125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130

135

140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145

150

155

160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165

170

175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 410		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 410		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser		
20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
160		

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 411

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 411

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 412		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 412		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser		
20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		

115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	

<210>	413	
<211>	219	
<212>	PRT	
<213>	Artificial	
<220><223>	An artificially generated sequence	
<400>	413	
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser		
20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115	120	125
-----	-----	-----

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130	135	140
-----	-----	-----

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180	185	190
-----	-----	-----

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210	215	
-----	-----	--

<210> 414

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 414

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20	25	30
----	----	----

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 415

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 415

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 416

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 416

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 417		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 417		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser		

20	25	30
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
35	40	45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly		
85	90	95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 418		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> An artificially generated sequence		
<400> 418		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly			
85	90	95	
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
115	120	125	
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
130	135	140	
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
165	170	175	
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
180	185	190	
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
195	200	205	
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 419			
<211> 219			
<212> PRT			
<213> Artificial			

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 419

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser

20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 420

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 420

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 421

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 421

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 422

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 422

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 423
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence

 <400> 423
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 424
 <211> 122
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial
 <220><223> An artificially generated sequence
 <400> 424
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 425

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 425

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 426

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 427

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 427

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala			
20	25	30	

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Ala Leu Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 428

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 428

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20	25	30	
----	----	----	--

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu			
50	55	60	

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 429

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 430

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 430

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
20		25												30	
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35		40												45	
Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
50		55												60	
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
65		70			75									80	
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
85		90												95	
Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
100		105												110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
115			120												

<210> 431

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> An artificially generated sequence

<400> 431

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35		40												45	
Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Glu

50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 432			
<211> 107			
<212>			
> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> An artificially generated sequence			
<400> 432			
Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
1	5	10	15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
20	25	30	
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
35	40	45	
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
50	55	60	
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
65	70	75	80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
85	90	95	
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
100	105		